

Rev. Soc. Esp. Dolor
18: 43-55, 2011

Seguridad de los bifosfonatos

M. A. Vidal¹, C. Medina² y L. M. Torres¹

¹Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

²Servicio de Cirugía General. Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz

Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. Rev Soc Esp Dolor 2011; 1: 43-55.

ABSTRACT

Bisphosphonates are widely indicated, and most therapies using bisphosphonates are given long-term, which has favored the emergence of new associated adverse effects -- maxillary osteonecrosis (MON), severe pain, atypical fractures, stomatitis, and inflammatory eye disorders. The goal of this paper is to review the current safety status of these drugs, and to describe the newly emerging adverse effects.

Bisphosphonates may be divided up into two types according to their chemical structure and mechanism of action, as the presence or absence of nitrogen in their molecule entails differences in power.

No tests are available that allow an identification of patients at higher risk for developing MON in order to adopt appropriate preventive measures.

The causal relationship of bisphosphonates with atypical fractures could not be demonstrated, but their prescription is recommended in patients recovering from recent fractures.

Nor is there any evidence that bisphosphonates may induce bone, muscle, or joint pain, but consideration must be given to the fact that pain subsides on most occasions upon bisphosphonate therapy discontinuation.

No definite conclusions can be drawn to establish a

causal relationship between bisphosphonate use and increased risk for AF. The presence of other risk factors should be taken into account, and patients should be surveilled on an individual basis for the potential emergence of heart rhythm disturbances.

The actuality of a higher risk for esophageal cancer in association with the use of bisphosphonates could not be confirmed. However, the FDA recommends that oral bisphosphonates should not be prescribed for patients with Barrett's esophagus.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Bisphosphonates. Maxillary osteonecrosis. Muscular pain. Bone pain. Joint pain. Atrial fibrillation. Uveitis. Esophageal cancer.

RESUMEN

Existe una amplia indicación de uso y la mayoría de los tratamientos con bifosfonatos son prolongados en el tiempo, lo que ha favorecido la aparición de nuevos efectos adversos asociados a su uso: la osteonecrosis de los maxilares (ONM), el dolor grave, las fracturas atípicas, la estomatitis y los trastornos inflamatorios oculares. El objetivo de este artículo es hacer un repaso del estado actual de la seguridad de estos fármacos, describiendo la aparición de los nuevos efectos adversos.

Los bifosfonatos pueden dividirse en dos tipos en función de su estructura química y mecanismo de acción, la presencia o no de nitrógeno en su molécula conlleva diferencias de potencia.

No disponemos de pruebas que nos permitan identificar a los pacientes que presenten un riesgo más elevado de desarrollar ONM para tomar las medidas preventivas oportunas.

No se ha podido demostrar la relación causal de los bifosfonatos con las fracturas atípicas, pero se recomienda

Financiación: Ninguna
Conflictos de interés: No declarados

Recibido: 01-06-10.
Aceptado: 20-12-10.

prescribir bifosfonatos en pacientes que se recuperan de una fractura reciente.

Tampoco existe evidencia de que los bifosfonatos sean los causantes del dolor óseo, muscular o articular, pero hay tener en cuenta en la mayoría de las ocasiones que el dolor desaparece al suspender el tratamiento con bifosfonatos.

No se pueden establecer conclusiones definitivas para establecer una relación causal entre la utilización de bifosfonatos y el aumento del riesgo de FA. Habrá que considerar la existencia de otros factores de riesgo e individualizar, así como vigilar la posible aparición de alteraciones del ritmo cardiaco.

No se ha podido confirmar la existencia de un mayor riesgo de padecer cáncer esofágico asociado a la toma de bifosfonatos. No obstante, la FDA recomienda no prescribir bifosfonatos orales a los pacientes con esófago de Barrett.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras claves: Bifosfonatos. Osteonecrosis maxilar. Dolor muscular. Dolor óseo. Dolor articular. Fibrilación auricular. Uveítis. Cáncer esófago.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P; y la presencia de este doble grupo fosfónico le confiere particular resistencia a la hidrólisis (1-3).

Regulan el metabolismo óseo (Ca, P), uniéndose a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada (4), permanecen en el esqueleto durante un tiempo prolongado, ejerciendo su actividad antirresortiva. La diferencia antirresortiva de los diferentes bifosfonatos radica en su cadena lateral que parte del átomo de carbono. La estructura general de los bifosfonatos es bastante fácil de modificar, por lo que las diferentes generaciones varían mucho dependiendo de sus características biológicas, terapéuticas y toxicológicas.

El uso de los bifosfonatos comenzó de forma industrial a inicios del año 1865 por químicos alemanes (5). Desde entonces han ido evolucionando y, gracias al conocimiento de su estructura química, se han desarrollado un gran número de bifosfonatos entre los cuales se ha logrado determinar su indicación específica en distintas patologías que afectan al sistema óseo humano.

Los bifosfonatos orales se han utilizado ampliamente en el tratamiento y prevención de la osteoporosis (6-10). Su baja biodisponibilidad por vía oral unido a sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, lleva a que su utilidad por esa vía sea escasa en el campo de la oncología (11,12). Los endovenosos se emplean en el tratamiento de la enfermedad de Paget óseo (13), y en otras situaciones como en la prevención de la enfermedad ósea tras el trasplante de órganos (14), osteogénesis imperfecta y enfermedad de McCune-Albright (15). En el campo de la oncología los bifosfonatos se emplean en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral (16-18), en la prevención y tratamiento de los eventos óseos asociados a la metástasis óseas (19) y en la prevención de la osteoporosis asociada al cáncer de mama.

Esta amplia indicación de uso y el hecho de que la mayoría de los tratamientos sean prolongados en el tiempo ha favorecido la aparición de nuevos efectos adversos asociados a su uso, como es el caso de: la osteonecrosis de los maxilares, el dolor grave, las fracturas atípicas, la estomatitis y los trastornos inflamatorios oculares. Como es lógico esto ha conllevado una cierta alarma social con repercusión en publicaciones científicas y en medios de comunicación en general.

El objetivo de este artículo es hacer un repaso del estado actual de la seguridad de estos fármacos, describiendo la aparición de los nuevos efectos adversos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos reducen el recambio óseo disminuyendo el número de lugares de remodelado activo donde tiene lugar la resorción excesiva. Cuando empieza la resorción del hueso, el bifosfonato es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y enzimas lisosómicas necesarios para llevar a cabo la resorción ósea.

Los bifosfonatos pueden dividirse en dos tipos en función de su estructura química y mecanismo de acción (20).

—Los bifosfonatos más antiguos y menos potentes son captados por los osteoclastos, acumulándose en su interior e interfiriendo con la activación y diferenciación de células precursoras osteoclasticas en osteoblastos maduros, modificando su adherencia al hueso y originando su apoptosis. Este tipo de bifosfonatos actúan como pro-fármacos que, únicamente tras la absorción intracelular por parte de los osteoblastos, se convierten en metabolitos activos (21).

—Los bifosfonatos más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa, una enzima de la vía de síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Estos bifosfonatos contienen nitrógeno y suprimen indirectamente el proceso de geranyl-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclastica (22). Esto condiciona que la presencia o no de nitrógeno en su molécula conlleve diferencias de potencia *in vitro* (23,24) (Tabla I).

Los bifosfonatos alteran el metabolismo óseo a nivel tisular, celular y molecular. A nivel tisular el efecto principal es disminuir el recambio óseo y diversos marcadores han demostrado una reducción en la resorción ósea. A nivel celular alterando el reclutamiento, adhesión apoptosis y actividad de los osteoblastos. Y por último a nivel molecular, alterando la función osteoclastica mediante la interacción con receptores de superficie o enzimas intracelulares (25).

También pueden actuar de forma indirecta al estimular la formación de precursores de los osteoblastos, incrementando su número y diferenciación, de modo que se favorece la liberación de sustancias inhibitorias de los osteoclastos (26).

Farmacocinética

Los bifosfonatos son compuestos de gran polaridad, por lo que su biodisponibilidad por vía oral es de 1-2%. La absorción se realiza por difusión pasiva en estómago e intestino, por lo que la presencia intraluminal de alimentos dificulta la absorción, lo que hace que se recomiende su ingestión por la mañana, en ayunas, 30 minutos antes de ingerir alimentos y con un volumen suficiente de agua para favorecer su dispersión en el estómago. Los pacientes deben evitar tomar otros líquidos o alimentos al menos durante la media hora siguiente. Además, se recomienda que no estén en decúbito durante ese periodo, para evitar el reflujo y la

aparición de lesiones esofágicas.

La vida media de los bifosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas, pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos, dependiendo su liberación a la circulación del índice de recambio celular. Aproximadamente el 50-60% de la dosis absorbida se incorpora al hueso y el resto es eliminado casi en su totalidad por el riñón. No se metabolizan debido a que su alta liposolubilidad les confiere una elevada resistencia a las vías metabólicas.

Como hemos mencionado, las principales limitaciones de los bifosfonatos orales son su pobre 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 importante disponer de otras vías de administración, especialmente de la vía intravenosa. Recientemente se ha descubierto que los bifosfonatos también pueden ser biodisponibles por vía nasal y cutánea.

EFECTOS ADVERSOS

En general, los bifosfonatos son fármacos bien tolerados cuando se administran correctamente. Los más frecuentes son los efectos secundarios relacionados con el aparato digestivo superior, como es el caso de las erosiones y úlceras gástricas, describiéndose también algunos casos de esofagitis y estenosis esofágicas. Los de administración por vía intravenosa pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales.

No obstante el aumento considerable de la utilización de este tipo de fármacos por vía oral ha permitido comprobar que el consumo de estos medicamentos a largo

TABLA I. BIFOSFONATOS DISPONIBLES EN ESPAÑA

<i>Bifosfonato</i>	<i>Fecha alta</i>	<i>Nitrogenado</i>	<i>Administración</i>	<i>Potencia</i>
Etidrónico	1982	No	Oral	1
Clodrónico	1995	No	Oral	10
Tiludrónico	1997	No	Oral	50
Alendrónico	1996	Sí	Oral	1.000
Risedrónico	2000	Sí	Oral	1.000
Ibandrónico	2004	Sí	Oral/IV	1.000
Pamidrónico	1998	Sí	IV	1.000-5.000
Zoledrónico	2003	Sí	IV	≥ 10.000

Modificado de citas 23 y 24.

plazo puede acarrear una serie de reacciones adversas más importantes entre las que se encuentran: osteonecrosis de los maxilares, fracturas atípicas, dolor músculo-esquelético y fibrilación auricular. Aunque con menor incidencia, los bifosfonatos también pueden inducir trastornos inflamatorios oculares: conjuntivitis, episcleritis y uveitis.

Osteonecrosis de los maxilares (ONM)

Se trata de una lesión ósea poco frecuente secundaria a la isquemia ósea. Los primeros casos se publicaron en 2003 y 2004 (25,27), y desde entonces se han incrementado los casos descritos en la literatura de ONM relacionada con la toma de estos medicamentos, la mayoría conteniendo descripciones de casos o series más o menos cortas (28-63).

La American ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) ha recomendado la utilización de la siguiente definición de la ONM: “un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula” (64).

En nuestro país un panel de expertos recomienda la utilización de los siguientes criterios para la definición de ONM en el caso concreto de pacientes neoplásicos que reciben tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa (65):

— Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

— Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.

— El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.

— La lesión se presenta de forma espontánea, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dentoalveolar (especialmente exodoncias).

— Ausencia de cicatrización durante un periodo de, al menos, 6 semanas.

La patogenia de la ONM 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 estas microfracturas. Si además estas microfracturas se exponen al medio oral (como en el caso de

una exodoncia) son infectadas por la flora y evoluciona hacia una osteomielitis que destruye el hueso.

Entre los factores de riesgo destacan: el diagnóstico de cáncer (66) (especialmente de mama), el tratamiento concomitante con quimioterapia, radioterapia y corticoides, la infección (67) o la patología oral preexistente y la presencia de anemia o de alteraciones de la coagulación.

Los bifosfonatos nitrogenados endovenosos (pamidronato y zoledronato) tienen una incidencia de complicaciones mucho más elevada (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,8-12%), las lesiones aparecen antes (6 meses) y son mucho más agresivas y complicadas de resolver (68-70).

Aunque se han descrito casos de relacionados con la toma de bifosfonatos por vía oral como el alendronato, la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ha estimado el riesgo de ONM asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año (71).

La ONM por bifosfonatos suele aparecer entre 4 meses y 6 años de iniciado el tratamiento con bifosfonatos. En el caso de los bifosfonatos orales el tiempo medio de consumo es de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). Mientras que cuando la administración es intravenosa el tiempo de exposición es inferior a un año: 9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 para el pamidrónico (72). Las lesiones se desarrollan con más frecuencia en zonas en las que se ha practicado una cirugía; como es el caso de extracciones dentales, apicectomías, cirugías periodontales y colocación de implantes dentales (25,29,66,70,73-78).

Es más frecuente en el maxilar inferior y en la zona molar. La forma típica de presentación consiste en una falta de cicatrización después de una exodoncia o bien una exposición ósea que se manifiesta con dolor, inflamación de los tejidos blandos, infección, movilidad de los dientes y el drenaje, y que no tiende a la curación (25).

En cuanto a la actitud a seguir hay que tener en cuenta la escasez de evidencia científica, por lo que las recomendaciones se basan en opiniones de expertos (79).

En España se han publicado algunos documentos de consenso. Se recogen las recomendaciones a seguir por los pacientes con neoplasia y que reciben tratamiento con bifosfonatos intravenosos, tanto para la prevención como para el tratamiento de la ONM ya establecida (72,80). Así como para los pacientes que van a iniciar tratamiento intravenoso con ácido zoledrónico por su patología neoplásica (65).

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) junto a otras sociedades en un documento de consenso ha creado un algoritmo de tratamiento para los pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos a dosis de osteoporosis y van a someterse a una intervención dental (Fig. 1).

Los autores expertos de documentos de posición y las guías clínicas coinciden, mayoritariamente en que el riesgo de ONM con bifosfonatos utilizados a las dosis empleadas en el tratamiento de la osteoporosis es muy bajo (79). No se dispone de pruebas para identificar a los pacientes que presenten riesgo elevado de desarrollar esta complicación. Actualmente las recomendaciones se centran en individualizar la prescripción de bifosfonatos en función del riesgo de fracturas que presente el paciente en concreto y en la prevención con medidas higiénicas dentales y revisión por parte del dentista.

Fracturas atípicas

Las fracturas por estrés constituyen un padecimiento bien conocido en ortopedia, descrito por primera vez en 1885 y que hoy en día afecta principalmente a atletas muy activos (81). Se piensa que las fracturas por estrés ocurren como consecuencia de un desequili-

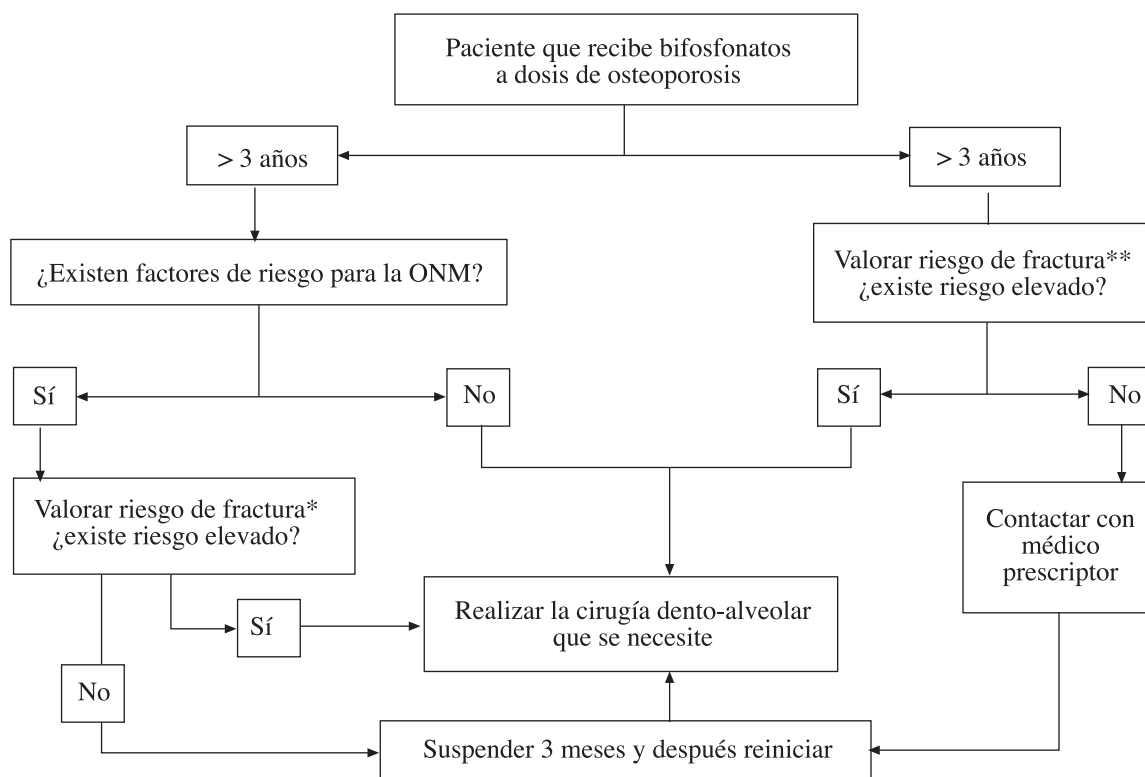
brio entre la acumulación de microlesiones y la remodelación reparativa (82).

En el año 2005 se describieron los primeros casos de fractura espontánea de fémur con retraso de resolución en pacientes tratados con alendronato durante un periodo superior a tres años (10). Desde entonces se han seguido publicando casos similares (83-91).

Suele tratarse de mujeres de edad avanzada que reciben durante años alendronato para el tratamiento de la osteoporosis u osteopenia y que presentan una fractura espontánea de diáfisis proximal de fémur o subtrocantariana.

Parece que es debido a una excesiva supresión del recambio óseo, dando lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea (10,92).

El patrón radiológico es típico y consiste en una fractura simple horizontal u oblicua con un ángulo $\leq 30^\circ$ (83,94) asociada a una típica hipertrofia de la diáfisis cortical (95). Algunos pacientes han presentado incluso fractura de ambos fémures (97,98).



* > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -2,0
 ** > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -3,0

Fig. 1. Algoritmo de tratamiento para pacientes que reciben bifosfonatos.

En un estudio reciente (91) por primera vez se ha establecido la incidencia anual de fracturas de fémur por estrés en mujeres que tomaban bifosfonatos en aproximadamente 1/1.000 (IC 95%, 0,2 a 2). Las mujeres que no tomaban bifosfonatos tuvieron una incidencia de 0,2/1.000 (IC 95%, 0,004 a 0,1), lo que es más de 40 veces menor. Sin embargo, es importante recordar que los bifosfonatos disminuyen la tasa total de fracturas. Por cada fractura por estrés relacionada con este tratamiento, se estima que se evitan, aproximadamente, 15 fracturas por osteoporosis.

Sin embargo, sigue existiendo controversia sobre la relación entre la toma de bifosfonatos y la aparición de fracturas atípicas. En un informe reciente de la FDA en los EE.UU. considera que la relación causal no está del todo clara (92,99). En un informe de 2009 de la EMEA considera que la relación beneficio/riesgo del alendronico sigue siendo favorable (100). En un análisis de los resultados de diversos estudios realizados con alendronico o zoledronico, no se encontró un incremento significativo del riesgo de fracturas atípicas (101).

No obstante hay que tener en cuenta la existencia de otros factores de riesgo, en la mayoría de los estudios se excluyeron a todos los pacientes que recibían otros medicamentos que podían influir en el recambio óseo o no los mencionaron (102).

Es probable que el tratamiento concomitante con otros medicamentos aumente el riesgo. Recientemente se te han publicado casos relacionados con la toma de fármacos inhibidores de la bomba de protones (103,104). La toma de corticosteroides puede estar relacionada con una osteoporosis de mecanismo complejo (105,106). Los corticoesteroides y los bisfosfonatos podrían actuar de forma sinérgica: los bisfosfonatos serían los responsables del envejecimiento del hueso cortical y los corticoesteroides no excluirían la remodelación dirigida en los sitios con microlesiones.

A pesar de no haber quedado demostrada la relación causal, en principio los bifosfonatos no se deberían considerar en pacientes que se recuperan de una fractura reciente. Y en los pacientes que han presentado una fractura de la diáfisis femoral, sería recomendable hacer una radiografía del fémur contralateral para identificar si hay engrosamiento cortical como signo precoz del riesgo de fractura.

Dolor óseo, muscular o articular

En 2005, Wysowski y Chang publicaron una carta recogiendo una serie de casos formada por 116 pacientes que presentaban dolor severo óseo, muscular y arti-

cular relacionado con la toma de alendronato y risedronato desde 1995 a 2002 (107). Posteriormente, en enero de 2008 la FDA alertaba del riesgo de padecer esta sintomatología en pacientes tratados con bifosfonatos, pudiendo aparecer de días a años después de iniciar el tratamiento (108).

Esta clínica podría confundirse con los síntomas pseudogripales agudos relacionados el inicio de la administración intravenosa de bifosfonatos, que suelen resolverse en unos días con el uso continuado del fármaco, este dolor habitualmente se mantiene con el tratamiento. Incluso tras suspender el tratamiento algunos pacientes han presentado una resolución lenta o incompleta.

No se conocen los factores de riesgo ni su incidencia. Una encuesta en pacientes tratados con bifosfonatos que presentaron este efecto adverso revela que el dolor era intenso en un 85% de los pacientes, aparecía durante las primeras 24 horas en un 25% de los casos y en los primeros seis meses de tratamiento en casi un tercio. 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 (109). Sin embargo, actualmente no se ha podido establecer una relación causal entre esta sintomatología y la toma de bifosfonatos.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es el trastorno del ritmo cardiaco más común y el que más consultas genera. Su presencia aumenta con la edad y, aunque no suele ser una grave amenaza, predispone a la aparición de problemas más serios como embolias cerebrales o disfunción ventricular. En general se controla bastante bien con el tratamiento adecuado aunque su tendencia 'natural' es a cronificarse.

Los resultados del ensayo clínico HORIZON, publicado en 2007 y en el que se estudiaba la eficacia de una infusión endovenosa anual de ácido zoledronico en la prevención de fracturas en pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad, se observó una mayor incidencia de arritmias, especialmente FA graves frente al grupo placebo (110). No obstante, las diferencias no eran estadísticamente significativas y en la mayor parte de los casos la FA se presentó después de los tres meses de la infusión del ácido zoledronico.

Este hallazgo motivó una revisión de los eventos adversos reportados de FA en los pacientes que recibieron alendronato durante el estudio Fracture Intervention Trial (FIT), el principal estudio sobre la efica-

cia del alendronato, que reveló que los casos de FA importante fueron ligeramente superiores en las mujeres tratadas con alendronato, aunque no se alcanzó la significación estadística (RR 1,51; IC95% 0,97 a 2,40; $P = 0,07$), mientras que no se apreciaron apenas diferencias en los casos totales de FA (111).

En 2008 se publicó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 719 mujeres con FA confirmada y 966 mujeres control sin FA. Basándose en la fracción atribuible a la población, se estimó que un 3% de la incidencia de FA en esta población podría explicarse por el uso de alendronato (112). En un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos con bifosfonatos se observó un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular grave, con una incidencia de 0,69% entre las no tratadas, y de 1% entre las tratadas con bifosfonatos (113).

Sin embargo, sigue existiendo una considerable incertidumbre en cuanto a la evidencia global. No se pueden establecer conclusiones definitivas, debido fundamentalmente a la escasez de estudios y heterogeneidad de los mismos.

Habría que considerar también la existencia de otros factores de riesgo e individualizar. En aquellos pacientes que puedan presentar "mayor predisposición" a la FA y que sufren sólo un ligero aumento del riesgo de fracturas habrá que sopesar el riesgo de indicar esta medicación.

Efectos adversos digestivos

Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes entre los pacientes que toman bifosfonatos por vía oral para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, pudiendo presentar dispepsia, náuseas, dolor abdominal, esofagitis erosiva o incluso úlceras esofágicas (114-117). La mayoría de los casos de estomatitis se han presentado con alendronato, por lo que el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Holanda ha emitido un informe en el que se considera como reacción adversa establecida para este fármaco (118).

Actualmente se cuestiona la aparición de efectos adversos digestivos más importantes, en concreto el cáncer de esófago. En 2007 ya se alertó sobre la existencia de un aumento del riesgo de padecer este cáncer en 1 por cada 1.000 pacientes entre 60-79 años de edad en tratamiento con bifosfonatos por vía oral durante un periodo de 5 años, frente a 2 casos de cada 1.000 que no recibía este tratamiento (119).

Un estudio observacional publicado en BMJ afirmaba que el uso de bifosfonatos orales puede duplicar el

riesgo de cáncer de esófago respecto a los que no los toman. El diseño del estudio era de casos controles anidados, utilizando como cohorte la base de datos de prescripción de atención primaria del Reino Unido. Mostraba un riesgo relativo para los pacientes que habían recibido más de 10 prescripciones de 1,93 (IC95% 1,37-2,71) y para tratamientos con una duración superior a 3 años de 2,24 (IC95%, 1,47-3,43). El riesgo de cáncer de esófago no difiere significativamente para el tipo de bifosfonato. Su uso no se asocia con cáncer de estómago o colorrectal (120).

En un comentario adicional al estudio, Diane Wysocki, de la Agencia Americana del Medicamento (FDA) recalca la importancia de estos posibles efectos adversos y de la necesidad de sopesar riesgos/beneficios antes de prescribirlos (121).

Otros estudio, que utilizaba la misma base de datos que el de Green y cols., no encontraba asociación entre el riesgo de cáncer de esófago y los bifosfonatos orales utilizando la misma cohorte. El tiempo medio de seguimiento fue de 4,5 y de 4,4 años en el grupo tratado con bifosfonatos y en el grupo control respectivamente. En el análisis de incidencias no se encontraron diferencias en el riesgo de sufrir cáncer esofágico y gástrico combinados entre las cohortes para cualquier uso del bifosfonato o riesgo de sufrir sólo un cáncer de esófago. No se encontraron diferencias en el riesgo de sufrir uno de estos tipos de cáncer en función de la duración del tratamiento (122).

Solomon y cols. tampoco encontraron diferencias significativas en la incidencia de cáncer esofágico en los pacientes tratados con bifosfonatos utilizando la base de datos del US Medicare health plan database (123).

Otro estudio reciente utilizando el registro nacional de Dinamarca tampoco pudo confirmar esta asociación (124).

Del mismo modo, no se ha encontrado una asociación de significación estadística entre la toma de bifosfonatos y la incidencia de adenocarcinoma de esófago en un estudio reciente de casos y control en pacientes que presentaban esófago de Barret (125).

Trastornos inflamatorios oculares

Los efectos adversos oculares de los fármacos representan el segundo motivo de consulta en oftalmología. A nivel ocular, los bisfosfonatos por lo general inducen reacciones inflamatorias, entre ellas, conjuntivitis, uveítis y epiescleritis.

Datos procedentes de sistemas de notificación espontánea y varias publicaciones sugieren que su uso se

puede asociar de manera ocasional a efectos adversos oculares graves.

La uveítis inducida por fármacos (UIF) es la causa de menos del 0,5% de las uveítis, como publicaron Fraunfelder y Rosebaum (126).

Naranjo enumeró siete criterios de causalidad de efectos adversos de un fármaco (127). Raramente un evento adverso a un fármaco cumple los siete criterios que establecen la certeza de causalidad, sólo los bifosfonatos sistémicos (ácido pamidróico y derivados), el topiramato y el metipranolol tópico cumplen los siete criterios y los criterios de la OMS.

La mayoría de los casos publicados están relacionados con la administración de pamidronato (128,129). Se han descrito 438 casos de efectos secundarios oculares de este grupo de fármacos en el Registro Nacional de EE.UU., la mayoría son inflamatorias (uveítis, escleritis y conjuntivitis) (130). Así como el alendronato (131,132).

Pero también se han descrito con risedronato (133,134), clodronato (135) e ibandronato (136).

Otras reacciones como visión borrosa o anormal, o conjuntivitis también se han descrito con etidronato y tiludronato.

En un estudio de cohortes realizado en 2008, se estimó que el riesgo de desarrollar escleritis o uveítis era de 7,9 casos por cada 10.000 prescripciones dispensadas (RR = 1,23) (137). El riesgo fue aún menor en otro estudio de observación en el que evaluaba la frecuencia de trastornos oftalmológicos en pacientes tratados con risedrónico (134).

El mecanismo por el cual los bifosfonatos pueden producir estos trastornos oculares no se conoce con exactitud. Inicialmente, las reacciones adversas oculares por bifosfonatos se relacionaron con la estructura química, porque se describieron con los aminofosfonatos, como alendronato, pamidronato y risedronato (138).

Estos fármacos pueden estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1 y 6, que podrían contribuir a una reacción inmunológica, en la que la úvea sería el órgano diana (139,140).

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 citosina (135).

Se han propuesto algunas recomendaciones para el manejo de los pacientes tratados con bifosfonatos que presentan efectos adversos oculares (141) (Tabla II).

TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON BIFOSFONATOS QUE PRESENTAN EFECTOS ADVERSOS OCULARES (141)

Los pacientes con pérdida visual o dolor ocular deben ser enviados a un oftalmólogo.

Una conjuntivitis inespecífica raramente requiere tratamiento y se suele aliviar o desaparecer a pesar de seguir el tratamiento con el bifosfonato.

Los casos de uveitis anterior o posterior pueden ser graves. Requieren tratamiento tópico y, en algunos casos, sistémico. Puede ser necesario retirar el bifosfonato con el fin de resolver la inflamación.

En caso de epiescleritis puede ser necesario tratamiento tópico, pero no es preciso suspender la administración del bifosfonato.

CONCLUSIONES

En esta publicación se hace una revisión de diversos trabajos que recogen una serie de efectos adversos que se han descrito en relación con el uso de bifosfonatos, como son: ONM, dolor grave, fracturas atípicas, fibrilación auricular, efectos adversos digestivos, en ocasiones graves, y trastornos inflamatorios oculares. El grado de certeza de la asociación es heterogéneo. En algunos de ellos se considera que la relación causal es cierta, pero en otros únicamente se dispone de series de casos que no se han podido confirmar en estudios con una metodología más reglada.

La ONM constituye un efecto adverso importante cuya incidencia es más alta en pacientes oncológicos, relacionándose principalmente con los bifosfonatos endovenosos, más potentes y la duración del tratamiento. Sin embargo, al no disponer de pruebas que nos permitan identificar a los pacientes que presenten un riesgo más elevado de desarrollar esta complicación, las recomendaciones se centran en valorar la prescripción de bifosfonatos en función del riesgo de fracturas que presente el paciente en concreto y en la prevención con medidas higiénicas dentales y revisión por parte del dentista.

No se ha podido demostrar la relación causal de los bifosfonatos con las fracturas atípicas, pero parece una actitud prudente no prescribir bifosfonatos en pacientes que se recuperan de una fractura reciente.

Actualmente tampoco existe evidencia de que los bifosfonatos sean los causantes del dolor óseo, muscu-

lar o articular, pero hay que ser consciente de su existencia y tener en cuenta en la mayoría de las ocasiones el dolor desaparece al suspender el tratamiento con bifosfonatos.

No se pueden establecer conclusiones definitivas, debido fundamentalmente a la escasez de estudios y heterogeneidad de los mismos para establecer una relación causal entre la utilización de bifosfonatos y el aumento del riesgo de FA. Habrá que considerar también la existencia de otros factores de riesgo e individualizar, así como vigilar la posible aparición de alteraciones del ritmo cardiaco.

No existen estudios randomizados lo suficientemente largos, o con un seguimiento posterior que puedan confirmar la existencia de un mayor riesgo de padecer cáncer esofágico asociado a la toma de bifosfonatos. Son necesarios más estudios, y con una metodología adecuada, para confirmar la asociación entre los diferentes tipos histológicos de cáncer esofágico y la toma de los diferentes tipos y formulaciones de bifosfonatos. No obstante, la FDA recomienda no prescribir bifosfonatos orales a los pacientes con esófago de Barrett.

El riesgo de presentar trastornos oculares asociados al uso de bifosfonatos es muy bajo, pero se recomienda realizar un examen oftalmológico de los pacientes con este tratamiento y que presenten una disminución persistente de la visión o dolor ocular.

En general, se trata de cuadros poco frecuentes, pero que hay que conocer para poder valorarlos en su justa medida en el momento de la prescripción o si se presenta alguno de ellos, dado que en ocasiones son reversibles tras retirar el fármaco. Al no disponer de datos concluyentes lo más sensato parece individualizar y sopesar en cada caso la relación riesgo beneficio de su prescripción. Valorar los factores de riesgo asociados que puedan favorecer los efectos adversos comentados y poner en el otro lado de la balanza el riesgo de fracturas.

CORRESPONDENCIA:

M. A. Vidal
Servicio de Anestesia y Reanimación
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avda. Ana de Viya, 21
11009 Cádiz

BIBLIOGRAFÍA

1. Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en oncología. *An Med Interna* 2005; 22: 544-7.
2. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613-7.
3. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 131-40.
4. 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.
5. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-4.
6. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 197-214.
7. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687-94.
8. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 15-24.
9. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33: 301-7.
10. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-301.
11. Cyer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1031-43.
12. Pelayo M, Agra Y. Bifosfonatos en la prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 304-10.
13. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66.
14. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104: 459-69.
15. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, Decaro KR, Bohach D, Gibson Ks, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
16. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002; 29: 12-8.
17. 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.
18. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate can-

- cer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005; 66: 658.
19. Coleman RE. Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2002; 29: 43-9.
 20. 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.
 21. 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.
 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 as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7829-34.
 23. Cardona Tortajada F. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bifosfonatos. *Bol Inf farmacoter Navar* 2009; 17(5): 76-84.
 24. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4): 668-77.
 25. 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.
 26. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007; 28: 151-64.
 27. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
 28. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
 29. Bagan 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.
 30. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 319-28.
 31. 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.
 32. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4.
 33. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associate with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 780-6.
 34. 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.
 35. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastiris E, Verrou E et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5904-9.
 36. Barker K, Lowe D, Olujohungbe A, Low E, Rogers SN. Survey of members of myeloma UK on bisphosphonates associated jaw osteonecrosis. *Br J Haematol* 2007; 139: 626-8.
 37. Borrás-Blasco J, Rosique-Robles D, Giner-Marco V, Galan-Brotos 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.
 38. 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 (PMID: 19240969).
 39. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 605-9.
 40. García Sáenz JA, López Tarruella S, García Paredes B, Rodríguez Lajusticia L, Villalobos L, Díaz Rubio E. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E351-6.
 41. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 2008; 13: 330-6.
 42. Mehta RS, Chwistek M. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Palliat Med* 2008; 11: 1039-40.
 43. Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral podium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007; 79: 69-71.
 44. Mouri Y, Yoshida M, Nakano S, Yorozuya K, Fujii K, Fukutomi T et al. A case of osteonecrosis of the jaw in a breast cancer patient with bone metastases receiving longterm treatment with bisphosphonates. *Breast Cancer* 2009; 16: 147-50.
 45. Naveau A, Naveau B. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 7-9.
 46. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)* 2007; 46: 664-8.
 47. Reilly MM. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 301-5.
 48. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institu-

- cional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 61-6.
49. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncol (Williston Park, NY)* 2006; 20: 1053-62; discussion 65-6.
 50. Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 128: 738.
 51. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 34-40.
 52. Vomvas D, Vassiliou V, Papavasileiou D, Kalogeropoulou C, Nicolatou-Galitis O, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaw in a patient treated with ibandronate. *J Buon* 2008; 13: 441-2.
 53. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54: 1066-72.
 54. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81: 73-5.
 55. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D et al. Incidence, risk factors and Management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-3.
 56. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321-7.
 57. Junquera L, Gallego L, Villarreal P. Radiology quiz case. Osteonecrosis of the jaw: aminobisphosphonate epidemic. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 1229-31.
 58. Kubo N, Katayama K, Ishizaki A, Morinaga N, Negishi T, Kuwano H. A case of osteonecrosis of the lower jaw due to bisphosphonates in a breast cancer patient with bone metastasis. *Gan to Kagaku Ryoho* 2008; 35: 1973-5.
 59. Landesberg R, Wilson T, Grbic JT. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusions based on an analysis of case series. *Dent Today* 2006; 25: 52,4-7.
 60. Langer CJ. Osteonecrosis of the jaw, a recently recognized sequela of bisphosphonate therapy: case report. *Support Cancer Ther* 2006; 3: 122-4.
 61. Reiriz AB, De Zorzi Pde M, Lovat CP. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. *Clin (Sao Paulo, Brazil)* 2008; 63: 281-4.
 62. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009; 119: 323-9.
 63. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 625-31.50
 64. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.
 65. 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.
 66. Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008; 2: 69-77.
 67. 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.
 68. 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.
 69. 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(2): 275-9.
 70. Cartos 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.
 71. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw--a potencial adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract* 2006; 2: 662-3.
 72. 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* 2008; 30(3): 145-56.
 73. Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008; 42(Suppl 1): 76.
 74. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009; 44: 4-10.
 75. Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 107.
 76. Reid IR, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
 77. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
 78. 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.
 79. Sosa Henríquez, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díaz Pérez A, Jódar

- Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1(1): 41-51.
80. 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.
 81. Bennell KL, Malcolm SA, Wark JD, Brukner PD. Models for the pathogenesis of stress fractures in athletes. *Br J Sports Med* 1996; 30(3): 200-4.
 82. 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(4): 597-605.
 83. 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(3): 349-53.
 84. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complicación of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39(2): 224-31.
 85. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 1304-6.
 86. 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(5): 346-50.
 87. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely sup-Aspenberg P pressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2948-52.
 88. 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(9): 775-85.
 89. Lenart BA, Neviaser 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.
 90. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 72(2): 161-8.
 91. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009 Jan 1: 1-3.
 92. 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*. 2009 Jun; 24(6): 1095-102.
 93. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 590-97.
 94. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical Fractures of the Femoral Diaphysis in Postmenopausal Women Taking Alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358: 1304-6.
 95. Kwek EB, Koh JS, Howe TS. M An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39: 224-31.
 96. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma* 2010; ; 24: 75-81.
 97. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 1921-26.
 98. oddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics* 2009; 32: 607.
 99. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety rebien of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/>
 100. EMEA. Assesment report for Fosavance international nonproprietary name: alendronate sodium/colecalciferol. Variation assesment report as adopted by the CHMP with all información of a comercially confidential nature déle Ted. Procedure No. EMEA/H/C000619/II/0010. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/>
 101. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1761-71.
 102. Per Aspenberg. Los bisfosfonatos y las fracturas por fatiga. *BoneKey* 2009; 6(12): 465-9.
 103. 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(9): 775-85.
 104. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medicación alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009; 20(12): 1989-98.
 105. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79(3): 129-37.
 106. 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(4): 1835-41.
 107. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005; 165(3): 346-7.
 108. FDA. Severe pain with osteoporosis drugs 2008. Disponible en URL: <http://www.accessdata.fda.gov/>
 109. 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.
 110. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
 111. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. N. Alendro-

- nate and Atrial Fibrillation. *Engl J Med* 2007; 356: 1895-6.
112. 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.
 113. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 219-28.
 114. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop 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.
 115. Maconi G, Bianchi Porro G. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1889-90.
 116. 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.
 117. 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.
 118. Netherlands Pharmacovigilance Centre, Bisphosphonates and esomatitis. Disponible en URL: <http://www.lareb.nl>
 119. 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.)
 120. 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.
 121. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360: 89-90.
 122. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304: 657-63.
 123. Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360: 1789-90.
 124. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360: 1789.
 125. 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.
 126. Fraunfelder FW, Rosebaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Saf* 1997; 17: 197-207.
 127. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
 128. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-4.
 129. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 219-22.
 130. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular reactions recently identified by the National Registry of Drug-induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004; 111: 1275-9.
 131. Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 837-8.
 132. Malik AR, Campbell SH, Toma NMG. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443.
 133. Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 1993; 341: 436-7. Vi. as G, Oliv. A, Holgado S, Costa J. Epiescleritis secundaria a risedronato. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 598-9.
 134. Aurich-Barrera B, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Ophthalmological events in patients receiving risedronate: summary of information Gwynedd through follow-up in a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006; 29(2): 151-60.
 135. Fietta P, Manganelli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 378.
 136. Anonimo. Ibandronate (Boniva): a new oral bisphosphonate. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 35.
 137. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina* 2008; 28(6): 889-93.
 138. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Saf* 1996; 14: 158-70.
 139. Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 557-70.
 140. Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443.
 141. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.