

Revisión

Efectos adversos de los bisfosfonatos

Luis Arboleya*, Mercedes Alperi y Sara Alonso

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de julio de 2010

Aceptado el 5 de octubre de 2010

On-line el 3 de marzo de 2011

Palabras clave:

Osteoporosis
Bisfosfonatos
Efectos adversos

Keywords:

Osteoporosis
Aminobisphosphonates
Adverse effects

R E S U M E N

Los aminobisfosfonatos son fármacos que han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la osteoporosis desde hace más de 20 años. Aunque en los estudios principales realizados para obtener la aprobación de su comercialización no se registraron efectos adversos relevantes, en los últimos años, y como resultado de la farmacovigilancia, se ha comunicado de manera irregular una serie de complicaciones, algunas potencialmente graves, que han puesto en duda la seguridad de estos fármacos, sobre todo en dosis elevadas como las que se utilizan en oncología y en tratamientos de larga duración, como los que se emplean en la osteoporosis. En la presente revisión, basada en el análisis de las pruebas científicas más relevantes procedentes de los ensayos clínicos, series de casos, estudios de cohortes y bases de datos publicados hasta el momento, se resumen las características clínicas y epidemiológicas de los efectos adversos de los bisfosfonatos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Adverse effects of bisphosphonates

A B S T R A C T

Aminobisphosphonates are drugs that have been used successfully in the treatment of osteoporosis for more than 20 years. Although main registry studies found a scarcity of relevant adverse events, in recent years and as a result of pharmacovigilance, different complications have been reported, some potentially serious. This has raised questions on the safety of these drugs, especially in high doses, like those used in oncology and long-term treatment, as needed in patients with osteoporosis. In this review, based on the analysis of relevant scientific evidence from clinical trials, case series, cohort studies and databases published to date, we summarize the clinical and epidemiological characteristics of the adverse effects of these drugs.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los bisfosfonatos (BF) son fármacos inhibidores de la resorción ósea cuya estructura química es relativamente simple, ya que está formada por dos moléculas de fosfato unidas a un átomo de carbono. Son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos pero, a diferencia de éstos, cuyo átomo central es el oxígeno, aquellos disponen de un átomo puente de carbono que les proporciona resistencia a la hidrólisis enzimática digestiva. Además, los dos radicales del carbono que no están unidos a los fosfatos van a poder ligar cadenas de estructura variable, que están directamente relacionadas con la afinidad por el tejido óseo y

la actividad antiresortiva de cada molécula^{1,2}. La adición de un grupo amino a una de las cadenas ha permitido la síntesis de BP más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato).

Su uso en la osteoporosis se incrementó notablemente a partir de 1995, cuando fue aprobado el alendronato, primer aminobisfosfonato (ABF) activo por vía oral, aunque en realidad han sido utilizados en clínica desde hace más de 40 años. En el momento actual, son los fármacos de referencia en el tratamiento de la osteoporosis y enfermedad de Paget, y se están empezando a utilizar ampliamente en oncología. La generalización de su uso ha tenido un papel positivo sobre la salud global, ya que los BF, actuando de manera conjunta con otras medidas no farmacológicas, han sido incluidos entre las causas potenciales

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arboleya@ser.es (L. Arboleya).

del descenso progresivo en la incidencia de fracturas de cadera que ha comenzado a detectarse desde los años finales del siglo pasado^{3,4}.

A pesar de que los BF han mostrado un perfil de seguridad notable en los ensayos clínicos principales, realizados para la aprobación de su comercialización, en los últimos años han aparecido diferentes complicaciones, observadas en la práctica clínica, que han generado incertidumbre acerca de la seguridad de estos fármacos y que justifican plenamente la presente revisión.

Mecanismo de acción de los bifosfonatos

Los ABF, los más utilizados en clínica en el momento actual, tienen una extraordinaria avidez por los cationes divalentes como el Ca⁺⁺, lo que provoca que sean rápidamente captados, desde el torrente circulatorio, por las superficies mineralizadas sometidas a resorción por los osteoclastos⁵. Estas células, que son la diana principal de su acción farmacológica, internalizan el fármaco por endocitosis y experimentan la inhibición de una enzima de la vía del mevalonato, la farnesil pirofosfato sintetasa, necesaria para la formación de isoprenoides. Estos compuestos lipídicos son necesarios para la modificación postranslacional de una serie de proteínas, entre ellas las guanosín trifosfatasa, cuya acción sobre el tráfico de vesículas y la formación del ribete en cepillo osteoclástico queda interrumpida. De manera adicional a la interrupción de la vía metabólica citada, se produce el acúmulo de algunos precursores, sobre todo de isopentenil pirofosfato, un producto con capacidad de activar una subclase de linfocitos T, los denominados gamma-delta ($\gamma\delta$), que realizan acciones inmunorreguladoras de interés en oncología.

Los osteoclastos que han «ingerido» el BF situado en la superficie mineralizada sufren una pérdida de su función resorptiva, con lo que, en enfermedades como la osteoporosis posmenopáusica, que se caracterizan por un balance de remodelado alterado en el que predomina la resorción, se va a producir un equilibrio que alcanza valores similares a los habituales en mujeres premenopáusicas. Aun no se conoce con suficiente claridad cuál es el destino de los osteoclastos «atacados» por los BF. Recientemente se ha observado que el número de estas células no disminuye, contrariamente a lo que se suponía anteriormente, y que su tamaño aumenta⁶. El significado de estos hallazgos no se conoce; no obstante, estos osteoclastos gigantes tienen su capacidad funcional seriamente afectada y son incapaces de ejercer su acción fisiológica.

Efectos adversos (tabla 1)

Efectos adversos gastroesofágicos

Poco después de la introducción de los BF orales en el tratamiento de la osteoporosis, se observaron efectos adversos asociados a la irritación de la mucosa gastroesofágica, tales como náuseas, vómitos y dispepsia. La aparición de varios casos de esofagitis y erosiones esofágicas en los estudios de farmacovigilancia⁷ indujo la generalización de medidas preventivas para reducir el riesgo de estas complicaciones (tomar el fármaco con un vaso de 180-240 ml de agua en posición erguida evitando acostarse hasta que hayan transcurrido 30 min y se haya ingerido el desayuno), con lo que su incidencia disminuyó drásticamente⁸. En el momento actual, tras 15 años desde la comercialización del alendronato y después de la introducción de otros ABF en la práctica clínica, las pruebas científicas acumuladas indican que el riesgo de efectos adversos digestivos es bajo, habiéndose observado un ligero incremento del riesgo de úlcera gastroduodenal (*odds ratio* = 1,45, IC del 95%: 1,31-1,61) y de eventos esofágicos (*odds ratio* = 1,86, IC del 95%, 1,49-2,32) en pacientes sin patología gastroesofágica previa y

Tabla 1

Clasificación de los efectos adversos de los bisfosfonatos.

1. Efectos adversos extraóseos
Gastroesofágicos
Oculares
Renales
Hipocalcemia
Respuesta de fase aguda
Fibrilación auricular
Gestación y lactancia
Miscelánea
2. Efectos adversos óseos
Dolor músculo-esquelético
Sobresupresión del remodelado
Fracturas atípicas
Osteonecrosis de los maxilares

que no hay diferencias significativas entre los diferentes productos comercializados⁹⁻¹¹.

En 2009, la FDA comunicó una serie de 23 casos de cáncer esofágico en pacientes tratados con alendronato¹². Un análisis del registro nacional danés demostró sorprendentemente una incidencia inferior a la de la población control¹³. Solomon¹⁴ confirmó estos resultados, al observar una tasa de cáncer esofágico de 0,27/1.000 beneficiarios de Medicare que seguían tratamiento con BP, frente a una tasa de 0,48/1.000 pacientes tratados con otros fármacos antiosteoporóticos. Estos hallazgos fueron sorprendentes ya que el perfil de efectos irritativos en la mucosa esofágica de los BF podría ser un factor que incrementara el riesgo, en lugar de reducirlo. En el momento actual, se sospecha la existencia de sesgos de selección, que podrían influir en un determinado sentido según la metodología empleada. Por un lado, los pacientes con historial de dispepsia o reflujo tendrían menos probabilidades de utilizar un BF y, al contrario, los que lo utilizan tendrían más probabilidades de realizar una endoscopia, lo que incrementaría la tasa de diagnósticos de cáncer. No obstante, y en espera de estudios más concluyentes, en pacientes con patología gastroesofágica previa es aconsejable tener precauciones, ya que en los ensayos clínicos realizados fueron excluidos.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, podemos concluir que la presencia de antecedentes de hemorragia digestiva alta reciente, historia documentada de úlcera péptica activa o esófago de Barret constituye una contraindicación para el uso de BF por vía oral. Además, las enfermedades de la motilidad esofágica (estenosis, acalasia y esclerodermia), varices gástricas o esofágicas o enfermedad por reflujo gastroesofágico deberán considerarse contraindicaciones relativas y valorarse otras alternativas terapéuticas. Por último, si un paciente desarrolla dispepsia relacionada con el BF, se aconseja la vía intravenosa o el cambio de molécula, ya que no es aconsejable la utilización de inhibidores de la bomba de protones de forma prolongada porque incrementan el riesgo de fracturas¹⁵.

Efectos adversos oculares

La conjuntivitis es el efecto adverso ocular más frecuente, aunque su incidencia real es muy baja^{16,17}. En general, responde rápidamente a tratamiento tópico, incluso si mantenemos el fármaco, aunque es más prudente suspenderlo, al menos de forma temporal. Es probable que algunos casos de conjuntivitis inespecífica tengan relación indirecta con los BF que contienen la mayor parte de los jabones, tras su contacto al realizar el aseo personal. En cualquier caso, la conjuntivitis es de intensidad leve y generalmente autolimitada, incluso sin tratamiento.

Otra complicación, menos frecuente pero potencialmente más grave, es la uveítis¹⁸⁻²⁷. Su incidencia es muy baja, entre 2 y 5 casos cada 10.000 pacientes tratados. En general, su localización es anterior, aunque hay descrito algún caso aislado de uveítis posterior. Su

aparición es muy variable, con una mediana de días tras el inicio del fármaco de 70 días (entre 1 y 146) y su incidencia es mayor en pacientes tratados con ABF intravenosos. De patogenia desconocida, se ha relacionado con la respuesta de fase aguda provocada por liberación de IL-6 por los linfocitos T $\gamma\delta$ activados. También se ha observado un aumento en la predisposición a sufrir uveítis en pacientes con enfermedades asociadas, como las espondiloartropatías, el síndrome de Behçet, la granulomatosis de Wegener o la sarcoidosis y/o que sigan tratamiento con determinados fármacos, en los que el BF actuaría de factor precipitante.

A lo largo de los últimos 17 años, desde la publicación del primer caso de iritis²⁸, se ha comunicado en forma de casos clínicos aislados una gran diversidad de problemas oculares diferentes de la conjuntivitis y uveítis, relacionados con los BF: edema periorbital²⁹, desprendimiento de retina³⁰, miastenia ocular transitoria³¹, neuritis óptica³², etc. En algunas ocasiones, la asociación no está bien demostrada y podría ser un problema intercurrente y sin relación con el fármaco. En cualquier caso, el clínico debe actuar con precaución ante cualquier problema ocular que se produzca durante el tratamiento con BF.

Toxicidad renal

La toxicidad renal es infrecuente en pacientes con osteoporosis tratados con BF orales y los casos publicados son anecdóticos³³. Sin embargo, no podemos asegurar lo mismo cuando se utilizan en pacientes con insuficiencia renal, ya que en los ensayos clínicos realizados este proceso era uno de los motivos de exclusión. La FDA recomienda utilizarlos con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min y no disponemos de directrices de uso de BF en pacientes con enfermedad renal crónica preexistente.

La mayoría de los casos de toxicidad renal publicados se observaron con el uso de BF intravenosos³⁴⁻³⁶. Los patrones más comúnmente descritos fueron la necrosis tubular aguda y la glomerulosclerosis segmentaria y focal. Su incidencia real no se conoce, aunque existen varios factores que incrementan el riesgo de toxicidad³⁷: nefropatía crónica preexistente, diabetes mellitus, hipertensión arterial, mieloma múltiple, hipercalcemia, quimioterapia y tratamiento previo con un BF³⁸. En presencia de alguno de estos procesos, el BF intravenoso deberá usarse con precaución, e incluso debería estar contraindicado en determinados casos. Además, hay que tener en cuenta otros factores potenciadores de riesgo renal, como la dosis total acumulada, la velocidad de infusión y el intervalo entre dosis.

Teniendo en cuenta que los BF se utilizan con frecuencia en personas de edad avanzada, en los que la incidencia de compromiso grave de la función renal es relativamente frecuente (hasta un 54% en pacientes osteoporóticas mayores de 80 años), es aconsejable realizar controles de función renal antes y durante el tratamiento con BF orales³⁹. Además, se deberán extremar las precauciones en pacientes sometidos a tratamiento por vía intravenosa.

Hipocalcemia

Los ABF son potentes inhibidores de la resorción ósea y, como consecuencia de ello, pueden provocar un descenso de los niveles circulantes de calcio, sobre todo si se alcanzan concentraciones altas de manera brusca, como ocurre con su administración intravenosa. La incidencia de hipocalcemia sintomática es frecuente en los pacientes tratados con zoledronato intravenoso⁴⁰, sobre todo en dosis e indicaciones oncológicas⁴¹, incluso si se realiza una adecuada administración profiláctica de calcio y vitamina D. Este efecto adverso es más frecuente en pacientes con factores de riesgo, como hipoparatiroidismo previo, deficiencia de vitamina D e insuficiencia renal. En estos pacientes se deberán extremar las precauciones

y los controles postinfusión. En pacientes que siguen tratamiento con BF orales, la hipocalcemia es rara y se puede observar semanas después del inicio de la terapia⁴²⁻⁴⁴. Dado que, como mecanismo compensador, se produce un aumento de la secreción de PTH, que podría disminuir los efectos del BF sobre el hueso, se debe asegurar un adecuado consumo de calcio y normalizar los niveles o corregir el déficit de vitamina D, en todos los pacientes, antes y durante el tratamiento.

Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda (RFA), una reacción conocida desde hace más de 20 años⁴⁵, se produce en algunos pacientes que inician tratamiento con ABF⁴⁶. Clínicamente se caracteriza por un cuadro agudo y transitorio de fiebre y mialgias, que dura entre 1 y 3 días (ocasionalmente hasta 7-14 días), responde al paracetamol y cura sin secuelas. Es relativamente frecuente tras la primera infusión de los preparados intravenosos (incidencia variable, estimada entre el 10 y el 30%), disminuyendo drásticamente su producción en las infusiones sucesivas. De manera excepcional, también se ha descrito con ABF orales en dosis semanales o mensuales, pero nunca se produce en pacientes tratados con BF no aminados (etidronato, clodronato y tiludronato).

El mecanismo de la RFA ha sido parcialmente aclarado y parece relacionado con la liberación de factor de necrosis tumoral alfa e IL-6. Sin embargo, aún no se conoce el tipo de células efectoras que liberan estas citocinas y el proceso basal que provoca esta respuesta. Es conocido que las células T $\gamma\delta$ participan de manera primordial en la inmunidad innata, desempeñando un papel destacado en la activación de células dendríticas y en su capacidad para la presentación de antígenos⁴⁷. También pueden ser activadas por antígenos no peptídicos⁴⁸, entre ellos, por fosfoantígenos naturales o extraños y también por el acúmulo de metabolitos intermedios de la vía del mevalonato⁴⁹, sobre todo isopentenil pirofosfato (IPP). Los BF, actuando sobre esta vía y a través de la inhibición de la farnesil pirofosfato sintetasa, inducen una producción elevada de IPP, que es un potente activador de las células T $\gamma\delta$. Tras la activación de esta subclase de linfocitos T, las células dendríticas maduran, con lo que aumenta su actividad migratoria, se produce sobreexpresión de sus receptores de quimiocinas y se desencadena, finalmente, una respuesta inmunitaria Th1⁵⁰. Esta acción, específica de los ABF, ha sido contrarrestada por inhibidores de la HMG-Co A reductasa, mediante experimentos *in vitro*^{51,52}, aunque la atorvastatina no redujo su incidencia en un estudio efectuado en niños tratados con ABF intravenosos⁵³. Recientemente, en una pequeña muestra de pacientes tratados con zoledronato intravenoso⁵⁴, se observó una relación inversa entre frecuencia de la RFA y niveles de 25-OH vitamina D3, cuyo alcance patogénico y práctico no se conoce, pero que deberá ser investigado en series más amplias.

Fibrilación auricular

La primera observación de este sorprendente efecto adverso se produjo al analizar los resultados del ensayo clínico principal de zoledronato, en administración por vía intravenosa anual para el tratamiento de la osteoporosis, el estudio HORIZON⁵⁵. Los pacientes que recibían el fármaco activo mostraban una incidencia de fibrilación auricular (FA) definida como «grave» (episodio que provocara ingreso hospitalario o morbilidad significativa) superior a los del grupo placebo (riesgo absoluto: 1,3% frente al 0,5%; $p < 0,001$), aunque la incidencia global no fue diferente entre ambos grupos. Al observarse este hallazgo, se pusieron en marcha varios estudios para tratar de aclarar su importancia. En un análisis retrospectivo⁵⁶ del ensayo clínico principal de alendronato (Fractures Intervention Trial) se observó un incremento estadísticamente no significativo

de la incidencia de FA «grave» en el grupo tratado con alendronato (RR= 1,51, con un IC del 95% de 0,97 a 2,40).

En un estudio observacional realizado en Dinamarca⁵⁷, en el que se incluyó una muestra de unos 13.000 pacientes con FA y más de 60.000 controles, los autores no observaron incremento significativo del riesgo de FA relacionado con BF orales (concretamente etidronato y alendronato), mientras que en un estudio de casos y controles⁵⁸, con una muestra más reducida, realizado en Estados Unidos y centrado únicamente en alendronato, sí hubo diferencias, cuantificadas en una incidencia del 6,5% en pacientes tratados con alendronato oral frente a un 4,1% en el grupo control, lo que adjudicaba un riesgo relativo expresado como *odds ratio* de 1,86 (1,09-3,15). Una posible explicación a los acontecimientos del HORIZON era que la FA se produjera por la liberación de citocinas proinflamatorias (de forma similar a los cuadros seudogripales) o por hipocalcemias transitorias, tras la infusión. Sin embargo, un análisis posterior de los hechos mostró que la mayoría de los casos de FA ocurrió varios meses después de la infusión y los ECG realizados a 559 pacientes antes y 11 días después no mostraron diferencias entre los grupos⁵⁹. En el momento actual y en espera de datos más completos, la FDA se ha pronunciado y ha considerado que el riesgo de FA con BF es muy bajo, si es que existe, y que los beneficios del tratamiento superarían claramente a los riesgos⁶⁰. Dado que la incidencia global de episodios no difiere de la ocurrida en el grupo placebo y que solamente se han observado diferencias en la aparición de episodios graves, se sospecha que los BF no desencadenan FA sino que podrían agravar una alteración preexistente. Por ello, se aconseja extremar la vigilancia en pacientes de riesgo y realizar un control del pulso radial antes de prescribir el BF y durante el seguimiento clínico, y si es irregular, realizar un ECG; no es preciso modificar el resto de los patrones de práctica clínica actuales.

Dolor músculo-esquelético

Aunque era un hecho conocido por los clínicos y se habían publicado algunas series^{61,62}, la aparición de este efecto adverso no cobró dimensión relevante hasta enero de 2008, cuando la FDA⁶³ publicó una alerta en la que informaba de la posibilidad de aparición de dolor óseo, articular y/o muscular, ocasionalmente incapacitante, en pacientes tratados con BF. El comienzo del cuadro ocurre de forma muy variable, desde los primeros días del tratamiento hasta meses o incluso años después. La retirada del fármaco suele ser suficiente para el control del dolor, aunque en algunos pacientes la recuperación es lenta y raramente incompleta⁶². No debe confundirse con la respuesta de fase aguda, en la que, además de artromialgias, se producen otros síntomas seudogripales, como escalofríos y febrícula, que desaparecen por completo en dos o tres días, a pesar del mantenimiento del fármaco.

El dolor músculo-esquelético ha sido descrito con alendronato y risedronato, con una incidencia muy baja, pero desconocida hasta el momento. Es más frecuente con las dosis semanales y mucho más raro con las diarias, lo que sugiere que el tratamiento con dosis bajas diarias inicialmente podría «sensibilizar» al paciente y evitar la aparición de dolor⁶³. No obstante, un reciente estudio realizado por investigadores de la Mayo Clinic⁶⁴, en el que se incluyó una numerosa cohorte de pacientes, no mostró un incremento significativo de dolor músculo-esquelético relacionado con BF, cuando se tenían en cuenta los numerosos factores de confusión que pueden influir en la aparición de un síntoma tan prevalente en la población diana de estos fármacos.

A pesar de que los datos referidos son confusos, se debe tener precaución ante la aparición de dolor en pacientes tratados con BF. Son múltiples los factores patogénicos que pueden intervenir y que deben ser controlados. Por ejemplo, se han descrito varios casos de sinovitis asociada al uso de BF^{65,66} y un caso de poliartritis⁶⁷,

confirmadas con la reexposición al fármaco. Además, con frecuencia los pacientes con déficit de vitamina D que son sometidos a tratamiento con BF pueden sufrir una osteomalacia concomitante que cursa con dolor y que puede empeorar si no se trata con dosis suficientes de vitamina D. Por último, la aparición de dolor agudo en muslos podría ser el síntoma inicial de una fractura de estrés de fémur que puede evolucionar a una fractura diafisaria si no se toman medidas adecuadas. Por tanto, la aparición de dolor músculo-esquelético de reciente comienzo en pacientes tratados con BF es un hecho infrecuente pero relevante, que debe ser tenido en cuenta para tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias.

Fracturas atípicas de la diáfisis femoral

Los primeros casos fueron publicados en 2005⁶⁸. En este artículo, se presentaba una serie de 9 pacientes no seleccionados que habían sido tratados o continuaban en tratamiento con alendronato, durante un tiempo prolongado. En el estudio histomorfométrico se observó una marcada supresión de la formación ósea en las superficies trabeculares, con un número de osteoblastos muy reducido y una síntesis de la matriz marcadamente reducida, alteración evidenciada por la práctica desaparición de las líneas de doble marcaje con tetraciclinas en todos los pacientes. Las superficies osteoclásticas y las superficies de erosión también estaban muy por debajo de la normalidad. En las superficies endocorticales e intracorticales se observaban hallazgos similares. Este patrón histológico de «recambio óseo severamente suprimido» era similar al observado en la osteopatía adinámica que se produce en algunos pacientes sometidos a hemodiálisis de forma prolongada⁶⁹.

Desde entonces, se han descrito varios casos aislados y series de casos procedentes de estudios retrospectivos⁷⁰⁻⁷⁴, que se caracterizaban por la presencia frecuente de dolor en el muslo previo a la fractura, lo que sugería que podrían ser precedidas por fisuras de estrés cuya capacidad de curación estaba disminuida por el bajo recambio⁷⁵. Además, se identificó un patrón radiográfico propio que se caracterizaba por corticales hipertróficas, que se observaban también en el fémur contralateral en algunos casos⁷⁶. La línea de fractura era transversal u oblicua (fig. 1), frente a las fracturas diafisarias oligotraumáticas que ocurren en las personas de edad avanzada, que suelen ser espirales y conminutas. No obstante, la incidencia de esta posible complicación del tratamiento con BF es muy baja, estimándose en 7,8 por 100.000 personas-año para los pacientes mayores de 60 años. Un reciente análisis combinado de los ensayos clínicos FIT, FLEX y HORIZON confirmó estos resultados, no observándose un incremento del riesgo relativo significativo en ninguno de los 3 estudios⁷⁷.

Podemos concluir que las fracturas diafisarias de fémur relacionadas con los BF son muy raras y que no afectan a la relación beneficio-riesgo conocida de estos fármacos cuando se utilizan en pacientes con osteoporosis establecida. No obstante, los clínicos deben prestar atención a la aparición de dolor en muslos durante el tratamiento prolongado, y realizar radiografías para descartar fracturas de estrés. Aunque son necesarios más estudios que definitivamente aclaren el problema, también consideramos prudente suspender el tratamiento si se produce una fractura femoral atípica y valorar la prescripción de otros fármacos, como las terapias anabólicas.

Osteonecrosis de los maxilares

Desde que, en 2002, la FDA recibió las primeras notificaciones de osteonecrosis maxilar (OM) en pacientes con cáncer tratados con ABF⁷⁸, el número de artículos publicados en revistas médicas⁷⁹⁻⁸² y también en periódicos de contenido general ha aumentado exponencialmente y su impacto social ha trascen-

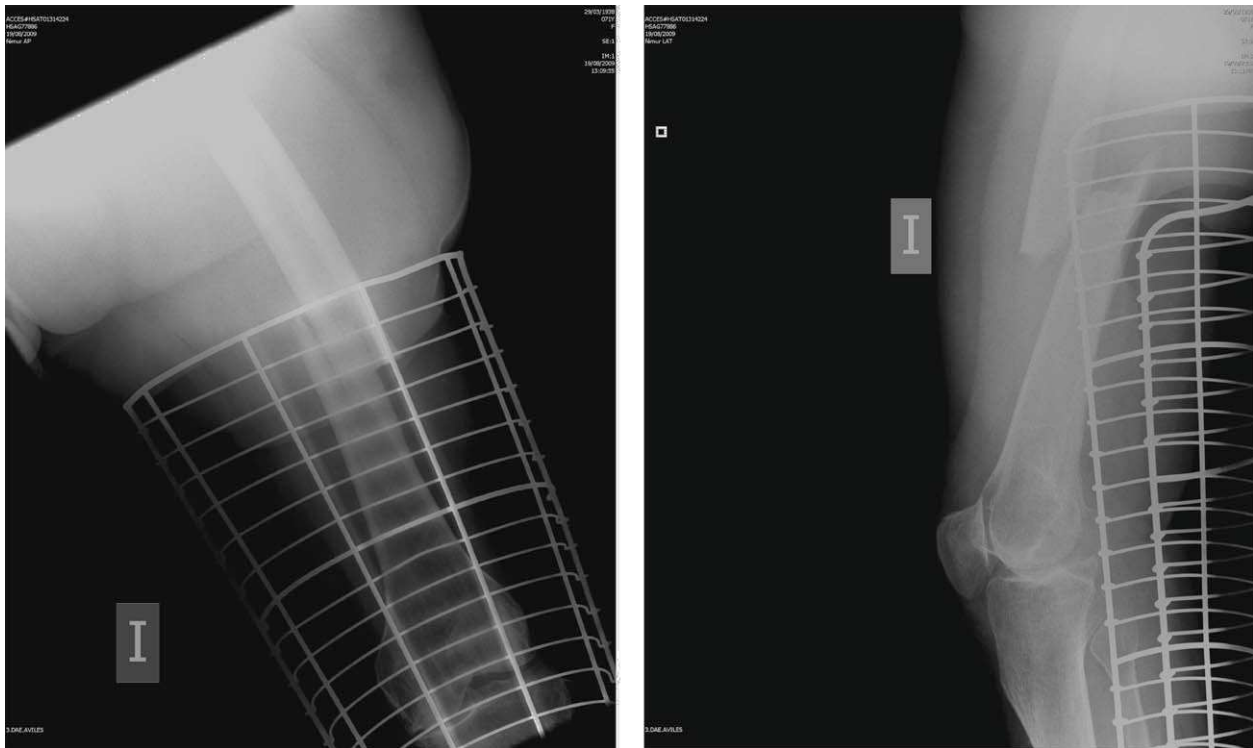


Figura 1. Patrón radiográfico característico de una fractura atípica de la diáfisis femoral en una mujer de 70 años tratada con aminobisfosfonatos de forma prolongada.

dido el entorno especializado, dificultando la toma de decisiones basadas en la realidad de las pruebas científicas. En 2007⁸³, un grupo de trabajo creado por la American Society for Bone and Mineral Research definió la OM como la «presencia de hueso expuesto en la región máxilo-facial que no cura tras 8 semanas desde la identificación por un profesional de la salud, en un paciente que sigue tratamiento o ha estado expuesto a los BP y no ha recibido radioterapia de la región» y señaló que la incidencia de este efecto adverso es rara en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, oscilando entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes-año de tratamiento. Aunque la existencia de una definición contribuyó a centrar el problema, la inclusión del BF como hecho obligatorio es un error desde el punto de vista epidemiológico, ya que se incluye el factor de riesgo (es decir, el BF) como requisito para el desenlace. Este problema, sumado a la inexistencia previa de un código específico ICD-9, ha provocado que no se conozca la incidencia en sujetos no expuestos, un dato imprescindible para conocer realmente el impacto de la exposición al fármaco⁸⁴. En pacientes con cáncer tratados con altas dosis de BF intravenosos, el riesgo es mucho más evidente,

habiéndose estimado una incidencia muy variable que se resume en la tabla 2.

La OM se localiza con más frecuencia en la mandíbula (65% de los casos) y en dos tercios de los pacientes se constata el antecedente de extracción dental, implante o cualquier otro tipo de cirugía oral, siendo el resto de los casos de aparición espontánea. El comienzo de la sintomatología suele ser insidioso, con escaso o nulo dolor, aunque con el paso del tiempo suele producirse dolor en la zona e incluso manifestaciones generales, como fiebre y síndrome general, de difícil control⁸². No se conocen con exactitud los factores de riesgo para desarrollar OM, pero en las series publicadas se observa una mayor incidencia en pacientes con antecedentes de enfermedad periodontal o mala higiene oral, ausencia de piezas dentales y traumatismo local de repetición por prótesis mal situadas. Además, la presencia de una neoplasia avanzada y de tratamientos oncológicos, incluidos los corticoides, constituyen sin duda factores que se deben tener en cuenta en la evaluación del riesgo de OM y en el establecimiento de medidas preventivas adecuadas. En cuanto al fármaco asociado, algunas características, como la potencia antirresortiva (zoledronato es el más potente y con el que más casos se

Tabla 2
Incidencia de la osteonecrosis maxilar asociada a bisfosfonatos.

Fármaco	Indicación	Tipo de estudio	N.º	Casos (%)	Referencia
BF IV	MM	Descriptivo	554	6	Hoff, 2008 ⁹⁵
BF IV	MM	Descriptivo	80	28	Boonyapakorn, 2008 ⁹⁶
BF IV	MM	Cohortes	1.621	8,5	Vahtsevanos, 2009 ⁹⁷
BF IV	Cáncer de mama	Cohortes	1.621	3,1	Vahtsevanos, 2009 ⁹⁷
BF IV	Cáncer de mama	Descriptivo	75	5,3	Walter, 2009 ⁹⁸
BF IV	Cáncer de próstata	Cohortes	1.621	4,9	Vahtsevanos, 2009 ⁹⁷
BF IV	Cáncer de próstata	Ensayo clínico	60	18,3	Aragon-Ching, 2009 ⁹⁹
BF IV	Cáncer de mama, colon y renal	Descriptivo	3.560	0,9-2,4	Guarneri, 2010 ¹⁰⁰
BF IV	Osteoporosis	Descriptivo	622	0	Jung, 2010 ¹⁰¹
BF orales	Osteoporosis	Encuesta postal	8.572	0,1	Lo, 2010 ¹⁰²
BF orales	Osteoporosis	Encuesta postal		0,01-0,04	Mavrokokki, 2007 ¹⁰³
BF orales	Osteoporosis	Descriptivo	208	4	Sedghizadeh, 2009 ¹⁰⁴

BF: bisfosfonatos; IV: intravenosos; N: número de casos; MM: mieloma múltiple.

han descrito) y la larga duración del tratamiento, se asocian con un incremento del riesgo⁸³.

El diagnóstico se realiza por inspección visual, observándose lesiones que pueden ser líticas, escleróticas o mixtas y pueden extenderse a tejidos blandos adyacentes, con sobreinfección asociada frecuente. La radiografía simple aporta, en general, poca información, y es necesario realizar otros estudios, como la resonancia magnética y la gammagrafía, para confirmar la existencia de OM y evaluar su extensión y características. Es imprescindible descartar otros procesos que pueden provocar una clínica similar, con la radionecrosis ósea en pacientes que han sido sometidos a radioterapia de cabeza y cuello y las metástasis maxilares⁸⁵.

La patogenia de la OM es desconocida. Una de las teorías implicadas, derivada de la capacidad antirresortiva de los BF, sugiere que una supresión excesiva del remodelado provocaría microfroturas, apoptosis osteocitaria y necrosis de la matriz⁸⁶. Los huesos alveolares son lugares de alto *turnover*, donde, al menos en teoría, se depositarían grandes cantidades de BF, sobre todo si se utilizan dosis elevadas y/o durante largos periodos. En maxilares de perros tratados con zoledronato se ha observado un remodelado cortical suprimido y acúmulo de osteocitos no viables, con áreas de necrosis de la matriz, hallazgos que podrían contribuir al retraso en la curación y al desarrollo de infecciones tras la extracción de una pieza dental⁸⁷. Otros mecanismos que se han postulado serían los efectos de los BF sobre los queratinocitos⁸⁸ y sobre la angiogénesis⁸⁹. En un modelo murino⁹⁰, desarrollado recientemente, que simula con bastante aproximación el cuadro clínico e histopatológico que se produce en humanos con mieloma tratados con altas dosis de BF intravenosos, se ha observado que la acción sinérgica antirresortiva, con formación de osteoclastos gigantes multinucleados, y antiangiogénica de estos fármacos podría ser la responsable de la aparición de las lesiones, un proceso que se ve favorecido por la terapia combinada con fármacos inmunosupresores y citostáticos. El desarrollo y estudio de este primer modelo animal obtenido podrá aportar las claves de la patogenia y del tratamiento que permitan el abordaje de esta complicación.

En la actualidad, un gran número de sociedades científicas y agencias reguladoras han elaborado sus propias recomendaciones, que, en general, coinciden en sus aspectos básicos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda en su nota informativa 2009/10⁹¹ unas medidas preventivas dentales que se estratifican en función del riesgo del paciente y que se resumen a continuación:

1. Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con BF se realice una vez evaluados los beneficios (prevención de fracturas por fragilidad ósea) y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la OM.
2. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos servicios de salud de las CC. AA. y las sociedades científicas.
3. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con BF, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes:
 - Se debe realizar una valoración inicial del estado de salud buco-dental del paciente y revisiones odontológicas con regularidad. Además, deberá acudir a consulta odontológica tan pronto como presente síntomas tales como dolor o inflamación orales.
 - Cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).
 - Si son necesarias extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al enfermo a centros con experiencia en este tipo de pacientes.

- Los pacientes que desarrollen una OM deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

4. Para la aplicación efectiva de estas recomendaciones, es fundamental el desarrollo de Guías y Protocolos locales, compartidos por los diferentes medios y niveles asistenciales implicados en el seguimiento del paciente.

Estas recomendaciones son útiles y basadas en el sentido común. No obstante, no responden a algunos aspectos concretos relevantes para la práctica clínica. El primero de ellos es si se debe suspender el tratamiento con BF. Aunque no existen pruebas científicas que indiquen que la retirada del fármaco mejore la evolución del proceso, es prudente optar por la opción potencialmente más segura que será la retirada del fármaco y la valoración de la posible indicación de otro tratamiento, que, en el caso de la osteoporosis no neoplásica, podría ser un anabólico como PTH o de acción mixta, como el ranelato de estroncio, fármacos con un mecanismo de acción diferentes de los BF y con los que no se han comunicado casos de OM hasta la actualidad. En pacientes sin OM que van a realizar un procedimiento dental invasivo, como exodoncia o implante, la decisión está menos clara. Algunos autores recomiendan suspender el fármaco durante varios meses antes y reanudarlos varios meses después de la cicatrización de la herida quirúrgica. De esta forma, se recuperaría parcialmente el remodelado y se reduciría el riesgo de OM. Sin embargo, tampoco disponemos de pruebas científicas que avalen tal decisión y el mecanismo protector invocado no es sostenible pues los BF permanecen durante largos periodos en el tejido óseo, manteniendo su capacidad antirresortiva. La decisión de suspender temporalmente el BF, en opinión de los autores de esta revisión, pertenecerá al médico, quien valorará el riesgo de fractura o de progresión de la enfermedad neoplásica, y las consecuencias de la retirada. Otro aspecto que suscitó controversia es la utilización de marcadores de riesgo de OM en la toma de decisiones. Se ha propuesto que valores por encima de un umbral preestablecido de CTX (telopéptido C-terminal del procolágeno tipo I) se asociarían con mayor riesgo de OM^{92,93}. Sin embargo, la determinación de este marcador está sometida a variabilidad biológica, que depende de varios factores y sus niveles son generalmente bajos en pacientes tratados con BF y con otros antirresortivos, que nunca van a desarrollar una OM⁹⁴. Estos hechos, sumados a la inexistencia de pruebas científicas que avalen tal determinación como elemento guía para suspender o mantener el tratamiento, desaconsejan razonablemente su utilización en la práctica clínica.

Gestación y lactancia

La seguridad de los BF en la gestación y lactancia no se ha estudiado con suficiente rigor debido a que la mayor parte de pacientes tratadas se encuentra en la etapa posmenopáusica. Sin embargo, existe la posibilidad de prescribirlos en mujeres en edad fértil (osteoporosis premenopáusica de cualquier origen, osteogénesis imperfecta, etc.), por lo que es preciso conocer la situación actual acerca de este problema.

No se conoce si existe paso trasplacentario de los BF ni si afectan a la fertilidad. Hasta el momento, y a dosis terapéuticas, no se ha observado teratogenia en humanos ni tampoco en modelos animales, aunque un estudio mostró reducción en el crecimiento óseo y en el peso fetal en ratas expuestas a BF durante la gestación¹⁰⁵. Se han comunicado varios casos de uso de BF durante la gestación en mujeres, en los que se produjo hipocalcemia transitoria en el recién nacido, sin relevancia clínica¹⁰⁶. Por último, no se ha observado paso de BF a la leche materna¹⁰⁷ y no se han objetado efectos adversos en este período, aunque los estudios son muy escasos y, por tanto, deben utilizarse con precaución. La FDA clasifica a los BF dentro del grupo C de riesgo (definido textualmente como: «no

se dispone de datos en humanos y en estudios realizados en animales se ha observado riesgo o no se han realizado», mientras que EULAR recomienda su retirada seis meses antes de la gestación (con un nivel de evidencia IV), lo que establece la necesidad de utilizar protocolos de seguridad en pacientes premenopáusicas, de manera similar a los que se utilizan con metotrexato y fármacos con un perfil similar de seguridad¹⁰⁸.

Miscelánea

Se han publicado reacciones cutáneas leves, como exantema o prurito, que ocurren con una frecuencia similar a la observada con los antibióticos y ceden sin secuelas con la retirada del fármaco. Sin embargo, son muy raros los casos de procesos graves como el síndrome de Stevens-Johnson¹⁰⁹. Asimismo, se han publicado casos aislados de hepatotoxicidad leve^{110,111}, que cede al suspender el fármaco y que se caracterizan por un ligero incremento de transaminasas al inicio del tratamiento y, en grandes bases de datos, se ha recogido una variada serie de efectos adversos que se producen de manera anecdótica, como astenia, cefalea, vértigo y disgeusia, cuya atribución a los BF es probablemente muy dudosa^{112,113}.

Conclusiones

El perfil general de seguridad de los BF es aceptable y sus efectos adversos suelen ser leves. Sin embargo, en los últimos años y como producto de la farmacovigilancia y del análisis de las bases de datos estatales, se han comunicado una serie de complicaciones relacionadas con estos fármacos que pueden resultar graves y cuyo conocimiento por parte de los clínicos es imprescindible para tomar las decisiones oportunas en cada caso.

Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes aunque raramente constituyen una causa de suspensión del tratamiento. No obstante, en aquellos casos en los que, tras asegurar que se toman correctamente, persistan las molestias, se deberá evitar la prescripción de antiseoretos de forma prolongada por su efecto negativo sobre la masa ósea y la incidencia de fracturas, planteándose el cambio de vía de administración o de clase terapéutica. La reacción de fase aguda, el efecto adverso más frecuente relacionado con los BF intravenosos, responde bien al paracetamol y tiende a desaparecer en las siguientes infusiones. También debe recordarse la necesidad de asegurar un buen aporte de calcio y vitamina D para evitar hipocalcemia postransfusional, sobre todo en los pacientes de riesgo. Otros efectos, como dolor osteomuscular, daño renal y hepatotoxicidad, son muy infrecuentes y rara vez ocasionarán la retirada del fármaco.

Los dos efectos adversos más controvertidos en la actualidad son la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas atípicas de la diáfisis femoral. Aunque no se conoce la patogenia de estos procesos, es necesario tomar precauciones en ambos casos sobre todo en pacientes de alto riesgo. Asimismo, se deberá valorar cuidadosamente la indicación del BF, evitando su administración si el riesgo de fractura no es elevado y valorando su retirada o suspensión temporal tras 5 años de tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Arboleya L. Bisfosfonatos. En: Arboleya L, Pérez Edo L, editores. *Manual de enfermedades óseas de la Sociedad Española de Reumatología*. 2.ª edición Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 319–30.
- Miller P. Bisfosfonatos. En: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editores. *Osteoporosis*. 3. ed. Burlington: Elsevier Academic Press; 2008. p. 1725–42.

- Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA*. 2009;302:1573–9.
- Abrahamsen B, Vestergaard P. Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997–2006. *Osteoporosis Int*. 2010;21:373–80.
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6222–30.
- Weinstein RS, Roberston PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med*. 2009;360:53–62.
- 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.
- Ficha técnica de Fosamax. Disponible en: http://www.msds.es/content/hcp/productos/ft/ft_fosamax.10.es.pdf.
- Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86:110–5.
- Bobba RS, Beattie K, Parkinson B, Kumbhare D, Adachi JD. Tolerability of different dosing regimens of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant bone disease. *Drug Saf*. 2006;29:1133–52.
- Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Levin R, et al. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporosis Int*. 2009;20:1735–47.
- Wysocki DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009;360:89–90.
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009;360:1789.
- Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2009;360:1790–2.
- 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. *Osteoporosis Int*. 2009;20:1989–98.
- French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina*. 2008;28:889–93.
- Aurich-Barrera B, Wilton L, Harris S, Shakir SW. Ophthalmological events in patients receiving risedronate: summary of information gained through follow-up in a prescription-event monitoring study in England. *Drug Safety*. 2006;29:151–60.
- Malik AR, Campbell SH, Toma NMG. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1443.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:219–22.
- El Saghir NS, Otrrock ZK, Bleik JH. Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in breast cancer. *BMC Cancer*. 2005;5:156.
- Leung S, Ashar BH, Miller RG. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review. *South Med J*. 2005;98:733–5.
- Benderson D, Karakunnel, Kathuria S, Badros A. Scleritis complicating zoledronic acid infusion. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7:145–7.
- Kilickap S, Ozdamar Y, Altundag MK, Dizdar O. A case report: zoledronic acid induced uveitis. *Med Oncol*. 2008;25:238–40.
- Tabbara KF. Nodular scleritis following alendronate therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:99–101.
- Colucci A, Modorati G, Miserocchi E, Di Matteo F, Rama P. Anterior uveitis complicating zoledronic acid infusion. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:267–8.
- Muñoz Ortego J, Carbonell Abello J. Ocular toxicity, bisphosphonate and Paget disease. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:198.
- Tan YL, Sims J, Chee SP. Bilateral uveitis secondary to bisphosphonate therapy. *Ophthalmologica*. 2009;223:215–6.
- Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet*. 1993;341:436–7.
- Procianny F, Procianny E. Orbital inflammatory disease secondary to a single-dose administration of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2010;21:1057–8.
- Dasanu CA, Alexandrescu DT. Acute retinal pigment epithelial detachment secondary to pamidronate administration. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15:119–21.
- Raja V, Sandanshiv P, Neugebauer M. Risedronate induced transient ocular myasthenia. *J Postgrad Med*. 2007;53:274–5.
- Seth A, Anderson DP, Albani DA, Barton JJ. Orbital inflammation and optic neuropathy with zoledronic acid for metastatic prostate cancer. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:467–8.
- Miura N, Mizuno N, Aoyama R. Massive proteinuria and acute renal failure after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with segmental glomerulosclerosis. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13:85–8.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98:1735–44.
- Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2003;349:1676–9.
- Balla J. The issue of renal safety of zoledronic acid from a nephrologist's point of view. *Oncologist*. 2005;10:306–8.
- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74:1385–93.

38. Body JJ. The risk of cumulative renal effects of intravenous bisphosphonates. *Support Cancer Ther.* 2006;3:77–83.
39. Jassal SK, Von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Min Res.* 2007;22:203–10.
40. Chennuru S, Koduri J, Bauman MA. Risk factors for symptomatic hypocalcemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J.* 2008;38:635–7.
41. Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, Gullo G, Scorsetti M, Navarra P, et al. High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Oncologist.* 2009;14:548–56.
42. Schussheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ. Hypocalcemia associated with alendronate. *Ann Intern Med.* 1999;130:329.
43. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2009;27:635–42.
44. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhae K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract.* 2006;12:48–53.
45. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1987;41:326–31.
46. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13:223–9.
47. Cassetti R, Martino A. The plasticity of gammadelta T Cells: innate immunity, antigen presentation and new immunotherapy. *Cell Mol Immunol.* 2008;5:161–70.
48. Tanaka Y, Morita CT, Tanaka Y, Nieves E, Brenner MB, Bloom BR. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human gamma delta T cells. *Nature.* 1995;375:155–8.
49. Gober HJ, Kistowska M, Angman L, Jeno P, Mori L, De Libero G. Human T cell receptor gammadelta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med.* 2003;197:163–8.
50. Galluzzo S, Santini D, Vincenzi B, Caccamo N, Meraviglia F, Salerno A, et al. Immunomodulating role of bisphosphonates on human gamma delta T cells: an intriguing and promising aspect of their antitumor activity. *Expert Opin Ther Targets.* 2007;7:941–54.
51. Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gammadelta-T-cell proliferation and activation in vitro. *J Bone Miner Res.* 2004;2:278–88.
52. 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 gamma/delta T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:101–11.
53. Srivastava T, Haney CJ, Alon US. Atorvastatin may have no effect on acute phase reaction in children following intravenous bisphosphonate infusion. *J Bone Min Res.* 2009;24:334–7.
54. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M, et al. Serum 25(OH)D levels modulate the Acute Phase Response associated to the first nitrogen containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res.* 2009;14:1–33.
55. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809–22.
56. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N End J Med.* 2007;356:1895–6.
57. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chaurilat RD, Cummings SR, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2008;336:813–6.
58. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Int Med.* 2008;168:826–31.
59. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–809.
60. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm.
61. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med.* 2005;165:346–7.
62. Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine SM, et al. 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.
63. US Food and Drug Administration. FDA MedWatch Safety Alert Web site. Information for healthcare professionals: bisphosphonates. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101551.htm>. Published January 7, 2008.
64. Caplan J, Pittman CB, Zeringue AL, Scherrer JF, Wehmeier KR, Cunningham FE, et al. An observational study of musculoskeletal pain among patients receiving bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:341–8.
65. Yemisci OU, Yalbuздag SA, Karatas M. Risedronate-induced arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:168–9.
66. Gwynne Jones DP, Savage RL, Highton J. Alendronate-induced synovitis. *J Rheumatol.* 2008;35:537–8.
67. Frederiksen L, Junker P, Brixen KT. Persistent polyarticular synovitis after treatment with alendronate. *Ugeskr Laeger.* 2007;169:1583–4.
68. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao ES, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294–301.
69. Parfitt AM. Renal bone disease: a new conceptual framework for interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12:387–408.
70. Visekruna M, Wilson D, McKienan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2948–52.
71. Gosh 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.
72. Neviasser 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.
73. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1736–40.
74. Lee JK. Bilateral atypical femoral diaphyseal fractures in a patient treated with alendronate sodium. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:149–54.
75. Kwek EB, Gosh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury.* 2008;39:224–31.
76. 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.
77. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362:1761–71.
78. Edwards BJ, Gounder M, McKay JM. Pharmacovigilance and reporting oversight in US-FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* 2008;9:1166–72.
79. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1238–9.
80. 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.
81. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos 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.
82. Woo SB, Hellstein JW, Kalmaz JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753–61.
83. 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 Min Res.* 2007;22:1479–91.
84. Abrahamson B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2010;86:421–35.
85. Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA, Ward BB, Jacobson JA, Zwetckebaum SR, et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics.* 2009;29:1971–84.
86. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig.* 2010;14:271–84.
87. Burr DB, Allen MR. Mandibular necrosis in beagle dogs treated with bisphosphonates. *Orthod Craniofac Res.* 2009;12:221–8.
88. 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.
89. 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.
90. Bi Y, Gao Y, Ehrlichou D, Cao C, Kikuri T, Le A, et al. Bisphosphonates cause Osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol.* 2010;177:280–90.
91. Nota informativa 2009/10. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos [consultado 04/05/2010]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NL2009-10_bisfosfonatos.htm.
92. Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:2397–410.
93. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1167–73.
94. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2009;24:561–74.

95. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23:826–36.
96. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44:857–69.
97. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27:5356–62.
98. Walter C, Al-Nawas B, Du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer.* 2009;115:1631–7.
99. 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;2:221–6.
100. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122:181–8.
101. Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:363–70.
102. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:243–53.
103. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:415–23.
104. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:61–6.
105. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology.* 1999;60:68–73.
106. Rutgers-Verhage AR, De Vries TW, Torringa MJL. No effects of bisphosphonates on the human fetus. *Birth Defects Res.* 2003;67:203–4.
107. Siminoski K, Fitzgerald AA, Fleisch G, Gross MS. Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breast feeding. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2052–5.
108. Ostenesen M, Khamashta M, Locksin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:209–28.
109. Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int.* 2010;21:723–32.
110. Yanik B, Turkay C, Atalar H. Hepatotoxicity induced by alendronate therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:829–31.
111. Halabe A, Lifschitz BM, Azuri J. Liver damage due to alendronate. *N Engl J Med.* 2000;343:365–6.
112. Barrera BA, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Prescription event monitoring study on 13,164 patients prescribed risedronate in primary care in England. *Osteoporos Int.* 2005;16:1989–98.
113. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int.* 2003;14:507–14.