



Universidad de Valladolid

FACULTAD MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR,
HISTOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**OSTEONECROSIS POR FÁRMACOS: PERFIL BENEFICIO /
RIESGO EN EL USO DE BISFOSFONATOS.**

Presentada por D. JUAN RODRÍGUEZ PAREDES para optar al grado
de Doctor por la Universidad de Valladolid.

Dirigida por:

DR. D LUIS H. MARTÍN ARIAS

Y

DR. DÑA. PILAR GARCÍA ORTEGA

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	7
2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.	10
2.1. Osteonecrosis.	11
2.2. Osteonecrosis traumática.	11
2.3. Osteonecrosis no traumática.	12
2.4. Osteonecrosis por fármacos.	16
2.4.1. Corticoides.	17
2.4.1.1. Incidencia.	17
2.4.1.2. Causas y mecanismo de acción.	17
2.4.1.3. Diagnóstico.	19
2.4.1.4. Prevención y tratamiento.	19
2.4.2. Bisfosfonatos.	20
2.4.2.1. Incidencia.	21
2.4.2.2. Causas y mecanismo de acción.	28
2.4.2.3. Bisfosfonatos y tratamiento de la osteoporosis.	34
3. OBJETIVOS.	44

4. MATERIAL Y MÉTODOS.	48
4.1. Notificaciones.	49
4.2. Consumo farmacéutico anual en España.	51
4.3. Herramientas empleadas en el análisis de las notificaciones.	51
4.4. Herramientas empleadas en el análisis de las fracturas de cadera.	51
4.5. Análisis bibliográfico.	52
4.6. Términos búsqueda bibliográfica: palabras clave (key words).	53
5. RESULTADOS	54
5.1. Datos sobre osteonecrosis.	57
5.1.1. Osteonecrosis por años y localización.	57
5.1.2. Osteonecrosis desde la comercialización del fármaco.	59
5.1.3. Osteonecrosis por intervalos de edad.	60
5.1.4. Osteonecrosis por años de notificación.	61
5.1.5. Osteonecrosis por sexos.	62
5.1.6. Gravedad de las osteonecrosis .	63
5.1.7. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos frente a osteonecrosis por otros fármacos.	64
5.1.8. Localización de las osteonecrosis.	65
5.1.9. Osteonecrosis y vía de administración farmacológica.	68
5.1.10. Latencia aparición osteonecrosis según vía de administración fármaco.	70

5.1.11 Indicaciones fármacos sospechosos producir osteonecrosis mandibular.	71
5.1.12. Osteoporosis y osteonecrosis farmacológica.	75
5.1.13. Evolución osteonecrosis mandibular.	82
5.2. Datos sobre consumo de fármacos relacionados con osteonecrosis.	84
5.2.1. Fármacos sospechosos de producir osteonecrosis.	84
5.2.2. Grupos farmacológicos relacionados con estas osteonecrosis.	85
5.2.3. Análisis del consumo de fármacos que han originado osteonecrosis.	86
5.2.4. Evolución anual consumo medicamentos en relación con osteonecrosis.	92
5.2.5. Incidencia notificada de osteonecrosis por bisfosfonatos y corticoides.	94
5.3. Datos sobre fracturas de cadera.	98
5.3.1. Ingresos hospitalarios fracturas de cadera.	98
5.3.2. Ingresos hospitalarios fracturas de cadera por edad y sexo.	100
5.4. Datos sobre gasto económico.	111
5.4.1. Coste económico grupos farmacológicos sospechosos osteonecrosis.	111
5.4.2. Coste económico grupos farmacológicos sospechosos osteonecrosis.	112
5.4.3. Gasto hospitalización fracturas cadera.	114
<u>6. DISCUSIÓN</u>	<u>117</u>
6.1. Osteonecrosis producidas por fármacos: corticoesteroides y bisfosfonatos.	118
6.2. Riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos.	123

6.3. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos y tratamiento	
osteoporosis.	128
6.4. Perfil beneficio/ riesgo de los bifosfonatos en la osteoporosis.	132
<u>7. CONCLUSIONES</u>	<u>136</u>
<u>8. ANEXOS</u>	<u>139</u>
Anexo 1: Manejo del paciente que fue tratado, está siendo tratado o será tratado con bisfosfonatos ante un tratamiento quirúrgico con riesgo de osteonecrosis.	140
Anexo 2: Documentos informativos sobre los riesgos añadidos en la cirugía oral que suponen el tratamiento con bisfosfonatos, que se deben adjuntar al consentimiento informado del acto quirúrgico.	148
<u>9. BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>152</u>

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La osteonecrosis por fármacos es un efecto adverso potencialmente grave, que deja secuelas que son difíciles de tratar y que interfieren con la calidad de vida de los pacientes; un efecto adverso que probablemente, en función del uso o mal uso que se pueda hacer de los fármacos que lo producen, puede llegar a ser prevenible, al menos en parte.

Por otra parte, existe la sospecha de que en la actualidad los bisfosfonatos, debido a su elevado consumo, pueden estar aumentando la incidencia de osteonecrosis medicamentosas. Este elevado uso de bisfosfonatos se debe al tratamiento de la osteoporosis, probablemente inducido, entre otros factores, por el interés de las compañías farmacéuticas, debido a que se trata de un producto caro y que se dirige al tratamiento de una “patología” o factor de riesgo muy prevalente entre la población española. Al mismo tiempo, son varias las especialidades médicas que se solapan en el tratamiento de la osteoporosis (Endocrinología, Traumatología, Medicina Familiar y Comunitaria, Medicina Interna, Ginecología) con lo que el número de especialistas a recetar bisfosfonatos es muy elevado.

La osteoporosis puede dar lugar a una patología muy común entre la población española y que supone un elevada carga tanto social, por la elevada morbimortalidad que se asocia a las fracturas por osteoporosis, como económica para el Sistema Nacional de Salud, tanto por el gasto hospitalario que conlleva el tratamiento de este tipo de fracturas como por el gasto farmacéutico invertido en la prevención de dichas fracturas.

Tras unos años de experiencia en el uso de los bisfosfonatos, han comenzado a notificarse efectos adversos hasta ahora desconocidos y complicaciones derivadas de su uso (osteonecrosis por bisfosfonatos, aparición de fracturas atípicas a las que habitualmente se asocian con la osteoporosis), así como dudas sobre su efectividad real en la prevención de las fracturas por osteoporosis.

Queremos señalar que en el transcurso de la realización de este trabajo, se han elaborado comunicaciones y artículos científicos, para ir dando a conocer algunas de los resultados que hemos ido obteniendo, dado su posible interés desde el punto de vista clínico y de salud pública. Estas comunicaciones y artículos han sido:

1. “RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR POR BISFOSFONATOS”
(Martín Arias L, Rodríguez Paredes J, García Ortega P, Sainz Gil M, Salado I, Velasco V, Treceño C, Carvajal A). Comunicación oral. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao 30 de Septiembre de 2011.

Esta Comunicación recibió el PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL, concedido por el Comité Científico de las Jornadas.

2. “HIP FRACTURE RATES AND BISPHOSPHONATES CONSUMPTION IN SPAIN. AN ECOLOGIC STUDY” (C Treceño, J Rodríguez Paredes, A Escudero, M Sainz, I Salado, P García Ortega, LH Martín Arias, A Carvajal). COMUNICACIÓN ORAL XXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Málaga del 5 al 7 de octubre de 2011.
3. Treceño C, Rodríguez-Paredes J, Escudero A, Sainz M, Salado I, García-Ortega P, et al. HIP FRACTURE RATES AND BISPHOSPHONATES CONSUMPTION IN SPAIN. AN ECOLOGIC STUDY. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2011; 109:39-40.
4. Martín Arias LH, Treceño C, García Ortega P, Rodríguez-Paredes J, Escudero A, Sainz M, Salado I, Velasco V, Carvajal A. HIP FRACTURE RATES AND BISPHOSPHONATE CONSUMPTION IN SPAIN. AN ECOLOGIC STUDY” Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos. Universidad de Valladolid. (Pendiente publicación).

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1. OSTEONECROSIS

La osteonecrosis, también conocida como necrosis aséptica, es una enfermedad debida a una alteración del flujo sanguíneo del hueso. El término necrosis aséptica se utilizó con frecuencia en el pasado para diferenciar la osteonecrosis de causa no séptica de la relacionada con una infección. Comúnmente afecta a pacientes en la tercera, cuarta o quinta décadas de la vida (Cruess RL, 1981). El desarrollo de la osteonecrosis puede tener una repercusión importante sobre el estilo de vida del individuo y a menudo deben introducir modificaciones en su trabajo y en sus actividades de ocio.

2.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La osteonecrosis puede asociarse a condiciones traumáticas y no traumáticas. Dado que la osteonecrosis finalmente se desarrolla en sólo un pequeño porcentaje de pacientes con cualquiera de estas patologías, recientemente la atención se ha dirigido a comprender las predisposiciones subyacentes al desarrollo de la osteonecrosis cuando concurren factores genéticos y ambientales. Actualmente el interés se centra en mutaciones genéticas que conducen a una hipercoagulabilidad, la cual se traduce en microtrombosis y osteonecrosis cuando actúan ciertos factores ambientales (epigenéticos). Los pacientes que sufren la llamada osteonecrosis idiopática probablemente tienen algún tipo de alteración de la coagulación que no se ha identificado (Jones JP Jr, 1991).

2.3. OSTEONECROSIS TRAUMÁTICA

La osteonecrosis de la cabeza femoral relacionada con un traumatismo casi siempre va precedida de una fractura desplazada del cuello femoral o de una luxación de la cadera. Se ha publicado en distintas series que la prevalencia de osteonecrosis tras una luxación de cadera es de un 10 a un 25%. Las fracturas desplazadas del cuello femoral se han asociado a una prevalencia de osteonecrosis del 15 al 50%, dependiendo del tipo de fractura, tiempo transcurrido hasta su reducción y la

exactitud de ésta. Se supone que tanto las luxaciones de cadera como las fracturas del cuello femoral provocan una interrupción mecánica de la circulación de la cabeza femoral (Stulberg BN, 1991).

2.4. OSTEONECROSIS NO TRAUMÁTICA

Son varias las asociaciones etiológicas responsables de osteonecrosis no traumáticas como la ingesta de fármacos (bisfosfonatos y corticoides principalmente) (Visekruna, 2008), el abuso del alcohol, hemoglobinopatías y el disbarismo. La osteonecrosis por corticoides y bisfosfonatos, dada su relación con este trabajo, será comentada ampliamente en un apartado posterior. En el caso del *alcohol*, la verdadera prevalencia de la osteonecrosis asociada al alcohol ha resultado difícil de determinar porque la mayoría de trabajos son estudios de cohorte. Un estudio prospectivo sugirió que una ingesta de más de 400 ml de alcohol a la semana aumentaba el riesgo relativo de osteonecrosis 9,8 veces. El riesgo relativo aumentaba desde 2,7 para menos de 4000 dosis-año (definiendo dosis-año como el consumo semanal de alcohol multiplicado por el número de años con el hábito) hasta 9,0 para 10.000 dosis-año (Lieberman JR, 2002).

La osteonecrosis también se ha asociado a diversas *hemoglobinopatías* incluyendo la hemoglobina SS (anemia falciforme), la hemoglobina SC y la talasemia. Se ha publicado una prevalencia de osteonecrosis en estas poblaciones de un 4 a un 20%.

La osteonecrosis *disbárica* es en gran parte de interés histórico y en la actualidad resulta infrecuente (Mont MA, 1995).

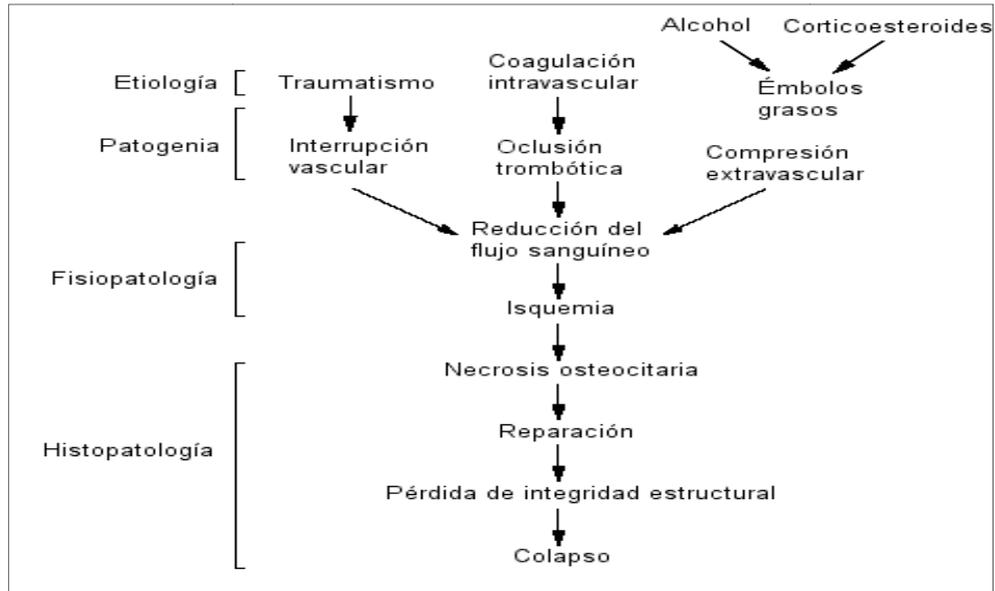
2.3.1. FISIOPATOLOGÍA

Los estudios contemporáneos acerca de la fisiopatología de la osteonecrosis se han centrado en la vulnerable microcirculación ósea y en las consecuencias isquémicas de la oclusión microvascular.

Hace años se propuso un concepto unificado de la fisiopatología de la osteonecrosis (Fig. 1). Esta definición destaca el papel central de la oclusión vascular y la isquemia que conducen tanto a la necrosis de las células de la médula ósea como de los osteocitos. La oclusión vascular puede producirse por una interrupción mecánica debida

a fracturas o luxaciones, por una oclusión intravascular provocada por trombos o émbolos de grasa o por una compresión extravascular asociada a hipertensión intraósea. Causas infrecuentes de muerte directa de los osteocitos pueden ser la radiación a grandes dosis o la quimioterapia (Bagan JV, 2005).

Figura 1. Algoritmo sobre la osteonecrosis (Lieberman JR, 2002).



Muchas causas etiológicas pueden contribuir a los mecanismos patogénicos de interrupción mecánica, oclusión trombótica o compresión extravascular. Todos estos mecanismos pueden disminuir el flujo sanguíneo, conduciendo a isquemia y subsiguientemente a la necrosis de los osteocitos. La presencia de hueso necrótico induce un proceso reparativo durante el cual la reabsorción de hueso excede a su producción, conduciendo a una pérdida de la integridad estructural de las trabéculas subcondrales y eventualmente al colapso subcondral.

La hipercoagulabilidad puede representar una predisposición subyacente a la trombosis microvascular y la osteonecrosis. No obstante, la trombosis es un acontecimiento complejo y es posible que se necesite más de un factor de riesgo para dar lugar a manifestaciones clínicas. La predisposición genética puede requerir de uno o varios factores epigenéticos para originar síndromes con traducción clínica. Ciertos factores ambientales o adquiridos se han asociado específicamente a la osteonecrosis, incluyendo la hiperlipemia y la embolia grasa, la hipersensibilidad y

las reacciones a la endotoxina y las condiciones asociadas con liberación de tromboplastina. En pacientes que toman corticoides, bisfosfonatos o alcohol se ha hallado hiperlipemia y depósitos intravasculares de lípidos. Se han identificado factores de riesgo hereditarios y adquiridos para la hipercoagulabilidad en pacientes con osteonecrosis, lo que sugiere que entre diversas asociaciones etiológicas, la coagulación intravascular con oclusión microcirculatoria es, realmente, la vía fisiopatológica común más probable en la osteonecrosis no traumática (Sosa M, 2009).

Otro mecanismo de acción en la producción de osteonecrosis es la apoptosis de los osteocitos que podría ser clave en la acción osteopenizante de los glucocorticoides por las importantes funciones que ejercen en la regulación de la calidad ósea

Sin embargo, definir claramente la fisiopatología de la osteonecrosis aumentaría nuestra capacidad de tratar este problema, pero el desarrollo de la osteonecrosis no se debe a un único factor precipitante sino que es un proceso multifactorial. En un estudio de la anatomía vascular de noventa y cinco caderas en las que se realizó un injerto de peroné vascularizado por osteonecrosis de la cabeza femoral, noventa y tres (94%) tenían un patrón vascular anómalo. Estos hallazgos sugieren que también hay una población de pacientes con riesgo de osteonecrosis como resultado de anomalías en la circulación macrovascular de la cabeza femoral (Aaron RK, 1998).

Otros factores que aumentan el riesgo de osteonecrosis son:

- Radioterapia
- Quimioterapia
- Trasplantes de riñón u otros órganos.

Por otra parte, la osteonecrosis es más común en personas con enfermedades tales como:

- Cáncer
- Lupus
- VIH

- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Caisson
- Gota
- Vasculitis
- Osteoartritis
- Osteoporosis
- Desórdenes de la sangre, tales como la anemia falciforme.

La osteonecrosis también puede ocurrir sin motivo aparente, aun si la persona no tiene otros problemas de salud.

2.3.2. DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico precoz de osteonecrosis permite un tratamiento precoz, que puede dar un mejor resultado. En la historia clínica, durante la evaluación inicial, debe buscarse un factor de riesgo asociado. En la osteonecrosis de la cabeza de fémur, el síntoma de presentación más común es un dolor profundo en la ingle. Los hallazgos de la exploración física pueden ser anodinos o pueden incluir dolor con la rotación interna de la cadera, una reducción del arco de movimiento, una marcha antiálgica y chasquidos en la cadera cuando el fragmento necrótico se ha colapsado.

En lo que se refiere a los estudios radiológicos en la osteonecrosis de la cabeza de fémur, los cambios radiográficos en la cabeza femoral generalmente aparecen muchos meses después del comienzo de la enfermedad e incluyen quistes, esclerosis o un signo de la media luna. La resonancia magnética nuclear se ha convertido en la prueba estándar para diagnosticar osteonecrosis. Tiene una sensibilidad y especificidad del 99%.

2.3.3. CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE

La clasificación y estadiaje de la osteonecrosis se ha realizado en relación a la osteonecrosis de cadera, aunque por extensión sirve también para la osteonecrosis por

fármacos en general y por corticoides en particular. Tiene como objetivo proporcionar guías para el tratamiento y el pronóstico (Mont MA, 1995).

Las clasificaciones radiológicas de la osteonecrosis de la cabeza femoral más importante son: el sistema de clasificación de Arlet y Ficat y el Sistema de clasificación y estadiaje de la Universidad de Pensilvania.

2.3.4. TRATAMIENTO

Los tratamientos indicados en la osteonecrosis de cadera están estrechamente relacionados con los estadios de la osteonecrosis descritos en los sistemas de clasificación citados en el apartado anterior. (Aaron RK, 1998).

- Descompresión del núcleo.
- Injertos libres de peroné vascularizados.
- Osteotomías.
- Injertos óseos no vascularizados.
- Artroplastia femoral de revestimiento limitada.
- Artroplastia total de cadera.

2.4. OSTEONECROSIS POR FÁRMACOS

Los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a la osteonecrosis son los bisfosfonatos (Pastor, 2006) y los corticoides (Vreden S, 1991). El primer caso de osteonecrosis asociada al tratamiento con bisfosfonatos fue notificado el año 2003 (Marx RE, 2005) mientras que la asociación entre la osteonecrosis y los corticoides está anteriormente descrita en la literatura desde 1991.

La osteonecrosis por bisfosfonatos asienta principalmente en la región maxilomandibular mientras que las osteonecrosis por corticoesteroides se producen fundamentalmente en cadera.

2.4.1. CORTICOIDES.

2.4.1.1. INCIDENCIA.

La osteonecrosis asociada a los corticoides puede presentarse, según la literatura, entre el 8 y el 10% de los pacientes en tratamiento con estos fármacos (Vreden S, 1991).

2.4.1.2. CAUSAS Y MECANISMO DE ACCIÓN.

En algunas enfermedades, es difícil separar los efectos de los corticoides sobre el hueso de aquellos provocados por la enfermedad subyacente, incluyendo los defectos de mineralización y osteoporosis asociados al fracaso renal o hepático y las vasculitis asociadas al lupus eritematoso sistémico. La evidencia que une los corticoides y la osteonecrosis es en gran parte circunstancial y se basa en la asociación de la osteonecrosis con la terapia corticoidea en diversas patologías respiratorias y reumáticas y en pacientes sometidos a trasplante de órganos así como en el hecho de que los pacientes con enfermedad de Cushing tienen una prevalencia algo más elevada de osteonecrosis.

La dosis de corticoides necesaria para inducir osteonecrosis es desconocida. Esta dosis se ha expresado como dosis diaria media, dosis pico, dosis acumulativa y duración de la exposición. En los escasos estudios que examinan la relación entre la dosis de corticoides y la osteonecrosis, la dosis media diaria o la dosis pico parecen asociarse más con la osteonecrosis que la dosis acumulativa o la duración del tratamiento. Las dosis más elevadas, incluso durante cortos periodos, presentan mayores riesgos. Dosis de corticoides superiores a 20 mg/día parecen asociarse a un riesgo mayor de osteonecrosis (Gutiérrez-Polo R, 2003).

El riesgo de osteonecrosis asociada a corticoides puede ser especialmente elevado en pacientes sometidos a trasplante renal, posiblemente debido a la asociación de los defectos de mineralización subyacentes y el debilitamiento estructural del hueso esponjoso.

Un metaanálisis de veintidós estudios sobre osteonecrosis asociada con esteroides reveló un aumento de 4,6 veces en la tasa de osteonecrosis por cada incremento de 10 mg/día en la dosis media diaria (O'Brien T, 1991).

Los estudios histomorfométricos han demostrado tanto una marcada reducción en los índices de formación, como una disminución en la aposición mineral ósea y un tiempo de mineralización prolongado, pudiendo estar reducida la cantidad de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación hasta un 30%. Además de esta acción primordial sobre la formación ósea, también inducen de forma temprana, un incremento acelerado de la resorción ósea tras iniciar su administración, pudiendo ser el responsable de la rápida pérdida ósea que se produce (Usher BW Jr, 1995).

La apoptosis de los osteocitos podría ser clave en la acción osteopenizante de los glucocorticoides por las importantes funciones que ejercen en la regulación de la calidad ósea, pudiendo explicar el rápido incremento del riesgo de fractura que se produce al instaurar el tratamiento corticosteroideo. En este mismo sentido se ha implicado como principal mecanismo en la generación de osteonecrosis, complicación que desarrollan hasta el 25% de los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos. Otro posible mecanismo de acción responsable de la aparición de osteonecrosis es la hipercoagulabilidad sanguínea que aumenta el riesgo de trombosis microvascular asociado a ciertos factores ambientales o adquiridos como son la hiperlipemia, la embolia grasa, la hipersensibilidad y las reacciones a la endotoxina y las condiciones asociadas con liberación de tromboplastina como mencionamos dentro del apartado del mecanismo de acción general de las osteonecrosis no traumáticas visto con anterioridad.

Este deterioro en la calidad ósea podría ser consecuencia de alteraciones en la resistencia ósea debida a un adelgazamiento de sus trabéculas y posiblemente una pérdida de la conectividad entre las mismas, pudiendo variar según la dosis (Balestrieri A, 2003).

Al carecer de receptores para los glucocorticoides los osteoclastos, éstos no ejercen acción directa sobre su actividad. Sí parecen estimular la diferenciación de sus precursores en la médula ósea y la capacidad de unirse a las superficies óseas, además de incrementar su apoptosis.

La mayor afectación corresponde a regiones del esqueleto con alto contenido en hueso trabecular, manifestándose de forma característica por un aumento del número de fracturas a nivel de vértebras, costillas y pelvis. La afectación del hueso cortical es menor pero podría tener una participación relevante en el desarrollo de fracturas secundarias (Vredén S, 1991).

2.4.1.3. DIAGNÓSTICO.

Se debe realizar una valoración clínica adecuada y completa (evaluación del tratamiento corticoideo: dosis diaria, duración, modo de administración) a todos los pacientes que reciban o vayan a recibir tratamiento con glucocorticoides de forma prolongada, considerándose como tal, en general, en torno a un mínimo de tres meses (Chang C, 2008).

2.4.1.4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.

Se dispone actualmente de diversas medidas preventivas y terapéuticas para la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Sin embargo, se ha constatado una disparidad significativa entre las recomendaciones publicadas y la práctica actual en el manejo de este tipo de osteoporosis. Así, salvo calcio y suplementos de vitamina D, sólo de un 6 a un 42% de los pacientes tratados con glucocorticoides reciben algún tipo de medida frente a la osteoporosis que pueden desarrollar (Smith DW, 2003).

a. Recomendaciones generales:

Control de la actividad de la enfermedad de base; control de alteraciones nutricionales y del estado físico; ahorro de corticoides sistémicos: indicación estricta, menor dosis y tiempo de tratamiento posibles, uso de otras vías de administración y de otros fármacos (como inmunosupresores).

b. Medidas no farmacológicas:

Educación sanitaria: corregir factores modificables de riesgo de osteoporosis, fomentar hábitos dietéticos y posturales saludables, actividad física regular y adecuada, abandono de hábitos tóxicos (tabaco o el exceso de bebidas alcohólicas); asegurar ingesta adecuada de calcio (1500 mg al día) y vitamina D (400-800 UI/día); consejos prácticos para evitar caídas y preservar agilidad y estabilidad.

c. Medidas farmacológicas:

1ª Elección: Bisfosfonatos orales (alendronato o risedronato, diario o semana, o etidronato cíclico, que son agentes que han demostrado disminuir el índice de fracturas de columna en osteoporosis inducida por glucocorticoides).

2ª Elección: Calcitonina (intranasal); Raloxifeno (mujeres postmenopáusicas); Terapia hormonal sexual sustitutiva; Bisfosfonatos endovenosos; PTH humana subcutánea y Tiazidas (si hipercalciuria no respondedora a dieta hiposódica).

2.4.2. BISFOSFONATOS.

La localización principal de las osteonecrosis asociadas a los bisfosfonatos es en el territorio maxilomandibular, de hecho todas las medidas preventivas van encaminadas a disminuir el riesgo de osteonecrosis maxilo/mandibular en pacientes tratados con bisfosfonatos (Castillo Pardo de Ver JL, 2007).

La otra localización de las osteonecrosis asociadas a bisfosfonatos, es en la cadera aunque las notificaciones son escasas. En resumidas cuentas, la osteonecrosis maxilo/mandibular se asocia fundamentalmente con los bisfosfonatos. A su vez, las osteonecrosis localizadas en la cadera suelen deberse a los tratamientos con corticoesteroides.

Debido a la elevada prevalencia de la osteonecrosis maxilo/mandibular por bisfosfonatos frente a las osteonecrosis de cadera en lo sucesivo vamos a revisar lo que se sabe de la osteonecrosis maxilo/mandibular.

2.4.2.1. INCIDENCIA.

La osteonecrosis de maxilares fue el primer efecto adverso descrito en pacientes tratados con bisfosfonatos (Pastor, 2006).

Los *bisfosfonatos orales* son potentes inhibidores de los osteoclastos, pero menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis. Por el contrario, los *bisfosfonatos sistémicos o intravenosos* se indican en pacientes con cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple, hipercalcemia por malignidad, enfermedad de Paget y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (próstata, pulmón...) (Martindale, 2008).

Conviene tener en cuenta que cada nuevo bisfosfonato que sale al mercado es más potente que el anterior.

Tabla 1. Potencia, contenido en nitrógeno y vía de administración de los bisfosfonatos (Pelayo M, 2004).

BISFOSFONATO	NOMBRE COMERCIAL	NITROGENADO	VÍA ADMINIST.	POTENCIA
Etidronato	Disfosfen®	No	Oral	1
	Ostium®			
Clodronato	Bonefos®	No	Oral	10
Tiludronato	Skelid®	No	Oral	50
Alendronato	Fosamax®		Oral	1.000
	Adrovanse®			
	Fosavance®	Sí		
	Adelan®			
	Alendrocare®			
	Alenvir®			
	Bifoal®			
	Calbion®			
	Lefosan®			
	Semandrol®			
	Ácido Alendrónico®			
Risedronato	Actonel®		Oral	1.000
	Acrel®	Sí		
	Miosen®			
	Risedronato®			
Ibandronato	Bondenza®		Oral/i.v.	1.000
	Bondronat®	Sí		
	Bonviva®			
Pamidronato	Aredia®		i.v.	1.000-5.000
	Pamidronato®	Sí		
	Pamifos®			
Zoledronato	Zometa®	Sí	i.v.	>10.000
	Aclasta®			

También hay que tener en cuenta que determinadas posologías de los bisfosfonatos (administración semanal, mensual, trimestral, anual), favorecen el cumplimiento de los tratamientos frente a las administraciones diarias de los mismos.

Tabla 2. Bisfosfonatos: esquemas continuos o intermitentes según drogas y vía de administración (Jaimes M, 2008).

CONTINUOS	INTERMITENTES
Pamidronato v.o. (150mg/día)	Etidronato cíclico
Alendronato v.o. (10mg/día)	Alendronato v.o. (70mg/semana)
Risedronato v.o. (5mg/día)	Risedronato v.o. (35mg/semana)
Ibandronato v.o. (2,5mg/día)	Ibandronato v.o. (150mg/mes)
	Pamidronato i.v. (30-90mg/trimestre)
	Ibandronato i.v. (3mg/trimestre)
	Zoledronato i.v. (4-5mg/año)

El 75% de las osteonecrosis se presentaron tras procedimientos de cirugía oral, pero no es posible determinar si la necrosis existía antes del procedimiento o si el procedimiento desencadenó la necrosis al someter a un hueso con metabolismo alterado a un estrés al que no puede responder como el hueso sano. Como puede observarse en la Figura 2, en este caso la osteonecrosis mandibular vino precedida de la extracción del primer molar inferior izquierdo. El 25% de las osteonecrosis restantes se presentaron de manera espontánea usualmente asociados a la presencia de torus, exóstosis o zonas sometidas a trauma por prótesis desadaptadas.

La necrosis presente en pacientes tratados con bisfosfonatos, se ha demostrado que es tiempo – dosis dependiente (Silvestre-Donat, 2008). La *osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos* suele aparecer entre 4 meses y 6 años de iniciado el tratamiento con bisfosfonatos (Escobar, 2007).

Figura 2. Necrosis ósea tras exodoncia del molar que ocasionaba el decúbito y lesión lingual antes del desbridamiento (Ibieta, 2008).



Durante el primer año de tratamiento, la incidencia de la necrosis es baja, se ha propuesto una incidencia del 1,5%, pero a los 3 años, la incidencia aumenta al 7,5% y últimamente se ha propuesto que puede ser de hasta el 10%. Aproximadamente el 31% de los casos notificados, la exposición ósea fue asintomática, y su diagnóstico se realizó de manera accidental durante el examen de la cavidad oral. La incidencia de osteonecrosis puede ser del 0,8-12% con los bisfosfonatos intravenosos y menor con los orales ya que se emplean en dosis menores y son de menor potencia y la incidencia de complicaciones que se asocian es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0.01-0.04 %), con un tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos mayor (3 años) que para los bisfosfonatos endovenosos y con un curso evolutivo de las lesiones menos agresivo (Marx, 2005). Se ha señalado que la aparición de estos efectos asociados a los bisfosfonatos orales puede ser tan solo cuestión de tiempo, al señalarse que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada, así que la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos (Ruggiero, 2009).

La mandíbula se ve afectada dos veces más que el maxilar y los sitios de mayor exposición ósea son aquellos en donde el mucoperiostio de revestimiento es más

delgado; tal es el caso de la cara lingual posterior mandibular, la zona vestibular posterior maxilar y las zonas de exóstosis maxilo – mandibulares (Castillo, 2007). En la Figura 3 se observa una zona de osteonecrosis típica de la región mandibular tras exodoncia molar.

Figura 3. Osteonecrosis mandibular izquierda cuando la paciente fue remitida (Ibieta, 2008).



Las arterias mandibulares son arterias terminales que junto con la presencia de patologías dentales y los tratamientos odontológicos que provocan agresiones físicas sobre los huesos, explican el mayor riesgo de necrosis en los maxilares. La osteonecrosis en mandíbula (63-80%), es más frecuente que en el maxilar superior (14-38%) (en la Figura 7 se observa un caso de osteonecrosis en maxilar superior con una amplia afectación de territorio), siendo esto debido, a que la mandíbula es un hueso de menor irrigación que la maxila, y es más frecuente en zonas de prominencias óseas y sobre todo en territorio molar (88%). Sólo un 5,5% de las osteonecrosis se presentan en ambos maxilares. Como puede observarse en la Figura 4, en este caso tras la exodoncia en un paciente en tratamiento con bisfosfonatos, se presentó una zona amplia de exposición ósea no cicatrizada y se procedió a su desbridamiento tratando de conseguir una cicatrización por segunda intención.

Figura 4. Extensa exposición ósea maxilar izquierda tras exodoncia (Barrientos, 2007).



La forma típica de presentación (69%) en una falta de cicatrización después de una exodoncia o bien una exposición ósea con inflamación e infección asociadas a cirugía oral (Cardona, 2009).

El 75% de las osteonecrosis se presentaron después de procedimientos de cirugía oral, pero no es posible determinar si la necrosis existía antes del procedimiento o si el procedimiento desencadenó la necrosis al someter a un hueso con metabolismo alterado a un estrés al que no puede responder como el hueso sano. El 25% de las osteonecrosis restantes se presentaron de manera espontánea usualmente asociados a la presencia de torus, exóstosis, así como la línea milohiodea, por la delgada encía que los recubre o zonas sometidas a trauma por prótesis desadaptadas.

Se cree que la incidencia de la osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis, es mínima: entre 1/10.000 y 1/100.000 tratamientos, siendo de un 3-11% en pacientes con patología maligna (Puigventós Latorre F, 2009).

Tabla 3. Clasificación de los fármacos según su eficacia e indicaciones (Castillo Pardo de Ver JL, 2007).

Fármaco	Jerarquía	Indicaciones
Alendronato	Primera línea	Osteoporosis
Risedronato	Primera línea	Osteoporosis
Ibandronato	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Teriparatida	Primera línea	Osteoporosis
Ranelato de estroncio	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Calcitonina	Segunda línea	Osteoporosis vertebral
Estrógenos	Segunda línea	Osteoporosis+síntomas climáticos floridos
Raloxifeno	Segunda línea	Osteoporosis vertebral

Tabla 4. Posología y vía de administración de los bisfosfonatos en la osteoporosis (Bravo Silva J, 2007).

Fármaco	Posología oral diaria	Posología oral larga	Posología intravenosa
Etidronato	400 mg/día en pauta cíclica de 14 días cada tres meses (no más de 20 ciclos)	–	–
Alendronato	10 mg/día	70 mg/semana	–
Risedronato	5 mg/día	35 mg/semana 150 mg/mes (2 días de 75 mg)	–
Ibandronato	–	150 mg/mes	3 mg cada 3 meses
Zoledronato	–	–	5 mg/año

2.4.2.2. CAUSAS Y MECANISMO DE ACCIÓN.

Los bisfosfonatos inducen la apoptosis de los osteoclastos e inhiben la resorción ósea, sin embargo, durante el proceso normal de remodelado óseo la formación de hueso producido por los osteoblastos es inducida por los osteoclastos, por lo que la inhibición de la resorción también produce un descenso de la actividad formadora de hueso. La mayor densidad ósea observada tras el tratamiento con bisfosfontos puede traducirse en una mayor debilidad del hueso debido al aumento del contenido mineral del mismo. Estos fármacos debilitan la estructura del colágeno y producen una acumulación de microdaños en la estructura ósea.

La osteonecrosis maxilar se produce por la falta de aporte vascular y la falta de remodelación y regeneración ósea. Los dientes transmiten a los maxilares todas las cargas que ellos reciben durante la función y la parafunción y son el origen de muchos estímulos infecciosos que actúan sobre los maxilares. Así los maxilares presentan un mayor aporte sanguíneo y una remodelación ósea más rápida que el resto de los huesos del organismo por la estimulación mecánica diaria que producen las piezas dentales durante la masticación, lo cual aumenta el efecto de los bisfosfonatos sobre los huesos maxilares debido a la gran afinidad de los mismos por los sitios de mayor metabolismo (se ha demostrado que se concentran en mayor cantidad a nivel de los maxilares) (Escobar, 2007).

En los *bisfosfonatos orales*, la biodisponibilidad es del 1-2% y la absorción del fármaco se reduce aún más en presencia de alimentos. El fármaco se distribuye rápidamente y se concentra en el tejido óseo. El fármaco no se metaboliza de forma apreciable y aproximadamente del 50% de la dosis se excreta por vía renal en las primeras 24 horas. La semivida es de unas horas y el tiempo de retención ósea es de 3 a 6 meses. Algunos de estos medicamentos como el pamidronato y el zolendronato entre otros, se administran por vía endovenosa lo que permite una biodisponibilidad del 100% (Martindale, 2008).

Los *bisfosfonatos orales* son menos potentes que los *bisfosfonatos endovenosos* y la incidencia de complicaciones que se asocian es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0.01-0.04 %), el tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos es mayor (3 años) y el curso evolutivo de las lesiones es menos agresivo (Marx, 2005)

Los *bisfosfonatos endovenosos* son mucho más potentes, la 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, pese a ser un fármaco administrado a más 190 millones de personas en el mundo (AAOMS, 2006).

En las osteonecrosis por *bisfosfonatos orales*, son mucho más infrecuentes, el 50% de los casos se presentan espontáneamente (sin antecedentes de cirugía dentoalveolar), localizándose mayoritariamente en los segmentos posteriores de la mandíbula.

En 2005, la Agencia Española del Medicamento ya publicó una alerta al respecto que se refería a los bisfosfonatos parenterales (AEMPS, 2005). Posteriormente se publicó una actualización que hacía referencia a los bisfosfonatos orales (AEMPS, 2009).

Los bisfosfonatos por *vía oral* más usados son (Pelayo M, 2004):

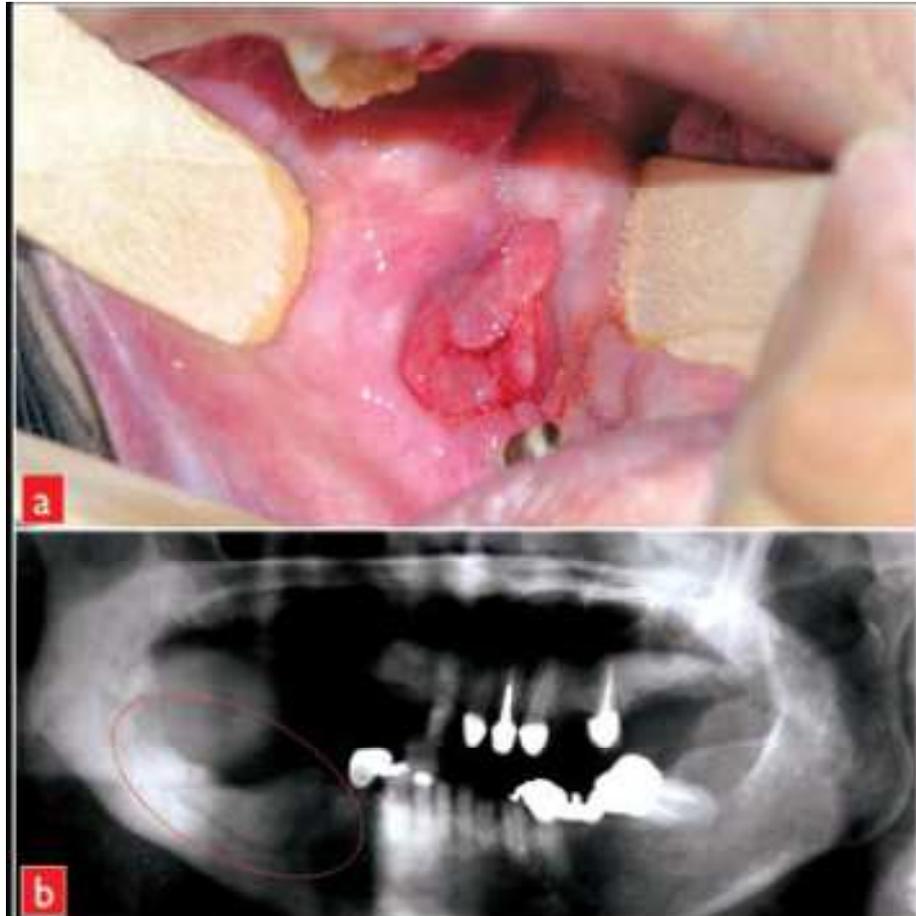
- Alendronato (Fosamax®).
- Clodronato (Bonafos®).
- Etidronato (Difosfen®, Osteum®).
- Risedronato (Actonel®, Acrel®).
- Tiludronato (Skelid®).

Los bisfosfonatos más usados por *vía parenteral* son (Pelayo M, 2004):

- Acido Ibandrónico o Ibandronato (Bondronat®, Bondeza®).
- Pamidronato (Aredia®, Linoten®, Xinsidona®).
- Zoledronato (Zometa®).

En la etapa inicial del proceso de osteonecrosis, se produce una afectación del tejido oral mucoso con una hiperplasia y fistulización del mismo para posteriormente dar lugar a la destrucción ósea como puede observarse en la Figura 5.

Figura 5. a) Hiperplasia del tejido con fístula y exposición ósea en un paciente tratado con ácido pamidrónico y ácido zoledrónico. b) Radiografía panorámica que muestra destrucción ósea en la región molar tras las extracciones dentales (Ibieta, 2008).



Los efectos de los *bisfosfonatos intravenosos* sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento (Calvo, 2009). La utilización de *bisfosfonatos intravenosos* para las indicaciones clásicas de los orales (osteoporosis, prevención de fracturas de cadera y vertebrales), parece tener el mismo comportamiento con respecto a las osteonecrosis que el empleo de bisfosfonatos orales (Puigventós, 2009).

La osteonecrosis suele presentarse en pacientes que han tomado *bisfosfonatos orales* durante más de 3 años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años). En cambio el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación

con los *bisfosfonatos intravenosos* puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato).

En la Tabla 5 se reflejan las principales diferencias existentes entre los bisfosfonatos orales y los intravenosos.

Tabla 5. Principales diferencias entre las osteonecrosis por bisfosfonatos orales e intravenosos (Junquera LM, 2008).

	BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS	BISFOSFONATOS ORALES
Incidencia	Relativamente frecuente: 0,8-12%	Muy infrecuente: 0,01-0,04%
Tiempo de administración	Corto: 9,3- 14,1 meses	Largo: 3,3-10,2 años
Localización	Mandíbula / maxilar superior / ambos Sectores posteriores	Mayoritariamente en mandíbula Sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente intervención odontológica	70% de los casos	50% de los casos

Los *bisfosfonatos intravenosos* tienen mayor riesgo de osteonecrosis por su estructura química (ver Tabla 6), sin embargo en los *bisfosfonatos orales*, lo que aumenta el riesgo, es la duración de la terapia (Erviti J., 2009). Puesto que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a *bisfosfonatos orales* (Bilezikian, 2006).

Tabla 6. Potencia, contenido en nitrógeno y vía de administración de los bisfosfonatos (Plantalech L, 2007).

BISFOSFONATO	NITROGENADO	VÍA ADMINIST.	POTENCIA
Etidronato	No	Oral	1
Clodronato	No	Oral	10
Tiludronato	No	Oral	50
Alendronato	Sí	Oral	1.000
Risedronato	Sí	Oral	1.000
Ibandronato	Sí	Oral/i.v.	1.000
Pamidronato	Sí	i.v.	1.000-5.000
Zoledronato	Sí	i.v.	>10.000

La vía de administración *intravenosa*, que es la utilizada en las indicaciones oncológicas, presenta mayor riesgo de osteonecrosis. En la indicación para la osteoporosis, se encuentra disponible una presentación de zoledronato intravenoso en dosis más bajas (se administra una vez al año), que tendría un riesgo menor de osteonecrosis, que la utilizada en indicaciones oncológicas (Torres, 2006).

Hay que tener en cuenta, que los bisfosfonatos, se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso 10 años, después de dejar de administrarse manteniendo su actividad por lo que desde el punto de vista fisiológico no tiene sentido la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos como medida de prevención ante la posible aparición de osteonecrosis.

La osteonecrosis de mandíbula es una reacción adversa asociada a la administración de ácido zoledrónico a dosis elevadas en procesos oncológicos, con incidencias del orden del 1% al 12%. Los *bisfosfonatos orales*, se ha comunicado que la incidencia puede ser

de menos de un caso por 10.000 a 100.000 personas-año de exposición. Otros estudios señalan incidencias inferiores al 0,1%. (Pelayo, 2004).

Se ha propuesto que la aparición de nuevas alternativas terapéuticas, como el ácido zoledrónico, puede beneficiar a un grupo de pacientes seleccionado, siempre que se realice con garantías de seguridad (Black DM, 2007).

Se debe establecer un circuito de comunicación para evitar una posible duplicidad terapéutica, debido al riesgo de que se prescriba ácido zoledrónico *intravenoso* a nivel hospitalario y otro *bisfosfonato oral* en atención primaria. Por otro lado, es muy importante asegurar la administración de suplementos adecuados de calcio y vitamina D y su prescripción como parte del tratamiento de la osteoporosis (Black DM, 2007).

La duración de una terapia continua de *bisfosfonatos orales* (más de 3 años) significa un alto riesgo. (Mareque, 2007). Desde el año 2000 su uso ha aumentado de una manera constante, sobre todo en mujeres post- menopáusicas, de las cuales muchas ya se han excedido del umbral de los tres años y seguirán tomándola por varios años más.

Las dosis intravenosas empleadas para tratar el cáncer, que pueden ser 10 veces superiores a las dosis utilizadas para tratar la osteoporosis, están relacionadas con una mayor incidencia de osteonecrosis. Estas dosis más altas se asocian a casos más graves, quizá debidos tanto a las mayores dosis del fármaco como al aumento de la biodisponibilidad a través de la dosificación intravenosa (Bagan, 2005). Menos del 1% de la dosis de un *bisfosfonato oral* es absorbida por el tracto gastrointestinal, mientras que más del 50% de la dosis en un *bisfosfonato intravenoso* está biodisponible para su incorporación a la matriz ósea.

La *vía intravenosa* en pacientes oncológicos, los bisfosfonatos de mayor potencia (ácido zoledrónico), y un mayor tiempo de empleo y/o dosis, se asocian con una mayor frecuencia de presentación de osteonecrosis mandibular relacionada con bisfosfonatos (Martindale, 2008).

2.4.2.3. BISFOSFONATOS Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS.

Las fracturas osteoporóticas pueden producirse en cualquier localización, aunque las más relevantes son las de fémur proximal, antebrazo distal y columna vertebral. Las que

más repercusión tienen sobre la morbilidad de las pacientes son las de cadera y, en menor medida, las vertebrales clínicas.

Uno de cada cinco pacientes que sufre una fractura de cadera no vive más de un año tras la fractura, y uno de cada tres no recupera por completo la funcionalidad que tenía antes de la fractura (Méndez, 2010). En nuestro país, el 90% de las fracturas de cadera ocurren en la población de mayores de 64 años. Las fracturas vertebrales clínicas producen dolor y afectan a la calidad de vida de las pacientes que las sufren, sin embargo, la mayor parte de las fracturas vertebrales son asintomáticas (fracturas vertebrales morfométricas), y éstas no implican un descenso en la calidad de vida.

Hasta ahora, se cree que la incidencia de la osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis, es mínima: entre 1/10.000 y 1/100.000 tratamientos, siendo de un 3-11% en pacientes con patología maligna (Calvo Pita C., 2009).

La menor incidencia de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados oralmente, probablemente se debe a:

1. Distinta patología de base.
2. Dosis 12 veces inferior a la utilizada en oncología
3. Menor biodisponibilidad de los bisfosfonatos orales: menor de 1% respecto a más del 50% por vía intravenosa.
4. Duración de la exposición y el desarrollo de la osteonecrosis.
5. Tipo de bisfosfonato: mayor riesgo con el *zoledronato* que con el *pamidronato* (Black, 2007).
6. Antecedentes de problemas dentales o cirugía maxilofacial.
7. Mayor riesgo con los bisfosfonatos intravenosos.
8. En menor medida, *alendronato* o *risendronato* por vía oral (Arboleña, 2000).

El tratamiento habitual de la osteoporosis posmenopáusica se realiza en el ámbito ambulatorio.

En la Tabla 7 se refleja la posible eficacia de los medicamentos en la prevención de las fracturas por osteoporosis.

Tabla 7. Resumen de la eficacia antifractura de los medicamentos empleado en el tratamiento de la osteoporosis. (Calvo Pita C, 2009).

	Fracturas (vs placebo)		
	<i>Vertebrales</i>	<i>No vertebrales</i>	<i>De cadera</i>
Etidronato	+	-	-
Alendronato	+	+	+
Risedronato	+	+	+
Ibandronato	+	-	-
Zoledronato	+	+	+
Raloxifeno	+	-	-
Calcitonina	+	-	-
Ranelato de estroncio	+	+	-
Teriparatida	+	+	-
rPTH	+	-	-

Los criterios de selección que se han adoptado son la eficacia y la seguridad (criterios primarios) y la conveniencia y el coste (criterios secundarios).

En la Tabla 8 se pone de manifiesto el elevado precio de los medicamentos empleados en la prevención de fracturas por osteoporosis, por lo que el coste debería ser un criterio a tener en cuenta a la hora de elegir el medicamento adecuado

Tabla 8. Coste comparado de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis expresado en euros. (Calvo Pita C, 2009).

FÁRMACOS	EUROS
Etidronato	30€
Ranelato estroncio	644€
Calcitonina nasal	906€
Raloxifeno	449€
Zoledronato iv anual	355€
Ibandronato iv trimestral	304€
Ibandronato mensual	416€
Risedronato mensual	416€
Risedronato semanal	502€
Risedronato diario	502€
AC-5.600¹	372€
AC-2.800²	372€
Alendronato semanal	300€
Alendronato diario	288€
Teriparatida	5.217 €
rPTH	5.217 €

¹AC-2.800: alendronato 70 mg + colecalciferol 2.800 UI de administración semanal.

²AC-5.600: alendronato 70 mg + colecalciferol 5.600 UI de administración semanal.

Los costes se han calculado basándose en los precios menores en el caso de los medicamentos orales y basándose en el precio de venta del laboratorio (PVL) en el caso de los medicamentos de administración intravenosa.

Existen patologías en las que por diferentes mecanismos se induce una excesiva actividad del osteoclasto, lo que se traduce clínicamente en una reabsorción ósea incrementada, que genera un desbalance en el ciclo formación–reabsorción con la subsecuente pérdida de densidad y masa ósea. A este grupo de patologías pertenece la osteoporosis posmenopáusica o la inducida por el uso de esteroides.

Pero en el hueso de los pacientes tratados con bisfosfonatos encontramos un hueso viejo con osteonas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado. Con traumas mínimos el mucoperiostio de revestimiento se rompe y deja expuesto el hueso necrótico el cual se infecta fácilmente y en este caso estamos enfrentados a una osteomielitis (Ing-Lorenzini, 2009).

Una de las cuestiones polémicas de estos medicamentos es que se sabe que disminuyen el recambio óseo y se sospecha que ello podría producir efectos perjudiciales en el hueso (Shane, 2010). La European Medicines Agency (EMA) reconoce que “es preocupante la posible pérdida de eficacia de los bisfosfonatos con el uso a largo plazo (3-5 años) debido a las alteraciones de la estructura ósea u otros cambios”.

Se han notificado casos de “hueso congelado” en pacientes con periodos prolongados de tratamientos con bisfosfonatos (alendronato), fracturas de estrés, fracturas de diáfisis femorales por hueso adinámico en población predispuesta (uso crónico de corticoides, diabéticos, tratamientos prolongados con alendronato). En tratamientos con alendronato o eventualmente con zoledronato, se aconsejaban periodos de “vacaciones” en estos tratamientos. (Riggs, 2005). Hoy en día, estos periodos de “vacaciones” están en desuso debido a que se ha comprobado la capacidad de los bisfosfonatos de permanecer en el hueso hasta diez años después de suspender el tratamiento con lo que la supresión temporal del tratamiento con bisfosfonatos no tiene ninguna justificación. (Jaimes, 2008).

Los *bisfosfonatos orales* son potentes inhibidores de los osteoclastos, pero menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis (Bravo J, 2007).

El *risedronato* presenta un balance eficacia/seguridad similar al *alendronato*, aunque con un coste mayor que el *alendronato*.

Al igual que *alendronato* y *risedronato*, el *zoledronato* también ha demostrado que podría reducir el riesgo de fractura de cadera, aunque su perfil de seguridad es menos favorable que el de los bisfosfonatos orales, hace que deba emplearse en pacientes que presenten dificultades para la administración oral.

El *ranelato de estroncio* quizá pueda reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales y constituye una alternativa a los bisfosfonatos cuando no estén indicados o en caso de fracaso terapéutico

La *teriparatida* probablemente pueda reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales o en caso de fracaso terapéutico con los fármacos anteriores. (Ponte-Fernández, 2006).

En la Tabla 9 se observa la supuesta disminución de las fracturas en función del principio activo empleado en la prevención de fracturas por osteoporosis

Tabla 9. Disminución de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales según los distintos estudios controlados, aleatorios, a doble ciego de drogas para el tratamiento de la osteoporosis (Ponte-Fernández, 2006).

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas no cadera
Alendronato	47%	48%	51%
Risedronato	40-50%	39%	30-40%
Ibandronato	50%	s/cambios y 69%	-
Estrógenos	34%	-	34%
Raloxifeno	30-55%	s/cambios	-
Calcitonina	36-9%	-	68%
Teriparatida	65%	54%	-
Estroncio	45%	16%	36%

Los bisfosfonatos son fármacos que se adhieren al hueso en gran medida. Pero, al margen de que se depositen en las estructuras óseas, nos deberíamos preguntar... ¿los bisfosfonatos mejoran la microarquitectura de modo que producen un hueso más resistente o, por lo contrario, debilitan el hueso y lo hacen más frágil? (Whyte, 2003).

La eficacia de los bisfosfonatos en la prevención de fracturas de cadera o “no vertebrales” no es clara y, caso de existir realmente, sería una magnitud clínicamente irrelevante. Con el paso de los años, los ensayos clínicos han ido buscando mujeres de mayor riesgo de fractura para demostrar la eficacia de los bisfosfonatos (mayor edad, menor Densidad Mineral Ósea (DMO), más fracturas previas, fundamentalmente). Sin embargo, a pesar de buscar una selección extrema del perfil de paciente, los resultados han sido poco halagüeños.

Una de las cuestiones polémicas que presenta el uso de estos medicamentos es que se sabe que disminuyen el recambio óseo y se sospecha que ello podría producir efectos perjudiciales en el hueso. La EMA reconoce que “es preocupante la posible pérdida de eficacia de los bisfosfonatos con el uso a largo plazo (3-5 años) debido a las alteraciones de la estructura ósea u otros cambios”.

Se ha propuesto la hipótesis de que el uso de bisfosfonatos a largo plazo podría aumentar el riesgo de fracturas y dificultar la reparación de las mismas en algunos pacientes.

Los bisfosfonatos inducen la apoptosis de los osteoclastos e inhiben la resorción ósea, sin embargo, durante el proceso normal de remodelado óseo la formación de hueso producido por los osteoblastos es inducida por los osteoclastos, por lo que la inhibición de la resorción también produce un descenso de la actividad formadora de hueso. La mayor densidad ósea observada tras el tratamiento con bisfosfontos puede traducirse en una mayor debilidad del hueso debido al aumento del contenido mineral del mismo. Estos fármacos debilitan la estructura del colágeno y producen una acumulación de microdaños en la estructura ósea.

Durante 2011 se han seguido publicando casos de fracturas atípicas de diáfisis y subtrocánter y el número de pacientes incluidos en las series fue aumentando. La asociación entre el uso de bisfosfonatos (no sólo el alendronato) y la aparición de estas fracturas se iba consolidando (Park-Wyllie LY, 2011).

Recientemente, se ha sabido que en los archivos de la FDA hay casos de muerte posiblemente relacionadas con el uso de zoledrónico y pamidrónico en ensayos clínicos pero que no fueron mencionados cuando se publicó el ensayo en una revista científica (Ervti J, 2009).

El 13 de Octubre de 2010, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (F.D.A. por sus siglas en inglés), ha advertido del riesgo de aparición de fracturas atípicas de fémur, subtrocantéreas (justo debajo de la articulación de la cadera y son transversales u oblicuas sin minuta) y diafisarias (en la parte larga del hueso) y pueden ser completas (con la participación de ambas corticales) o incompletas (incluyendo sólo una de las corticales), en pacientes que toman bisfosfonatos para la osteoporosis. Suelen presentarse clínicamente como un dolor prodrómico en la zona afectada, generalmente

como un dolor sordo en el muslo, semanas o meses antes de que se produzca una fractura completa (Lenart, 2008).

Se ha indicado la necesidad de incorporar esta información a la sección de advertencias y precauciones de los prospectos de todos los medicamentos que contienen bisfosfonatos aprobados para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis (*bisfosfonatos orales*, generalmente).

Este aviso no afecta a los medicamentos con bisfosfonatos que sólo se utilizan para tratar la enfermedad de Paget o hipercalcemia asociada a neoplasias (*bisfosfonatos intravenosos*). Es muy importante resaltar el impacto positivo que tiene el tratamiento con bisfosfonatos sobre la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes que padecen enfermedades tan serias como el mieloma múltiple, las metástasis óseas de tumores sólidos de seno, próstata o pulmón (Yuen KK, 2008).

Esta tipo de fracturas atípicas suelen asociarse a tratamientos prolongados de la osteoporosis con bisfosfonatos. La F.D.A. requerirá una actualización del apartado “Limitaciones de uso” en la sección de Indicaciones y Uso del etiquetado de estos productos donde deberá describirse la incertidumbre de la duración óptima del uso de los bisfosfonatos para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis. También se solicitará a los laboratorios que elaboren una “Guía de medicación” para entregar a los pacientes cuando van a recoger su prescripción con bisfosfonatos.

Esta “Guía de medicación” debe describir los síntomas de fractura de fémur atípica y recomiendan a los pacientes notificarlo a su médico si desarrollaran los síntomas.

La F.D.A. recomienda a los profesionales de la salud:

1. Estar alerta ante el posible riesgo de fracturas subtrocantéreas y diafisarias de fémur atípicas, en pacientes que toman bisfosfonatos.
2. Seguir las recomendaciones que figuran en el rótulo del medicamento cuando se prescriben bisfosfonatos.
3. Plantear los beneficios y los potenciales riesgos conocidos asociados al uso de bisfosfonatos.
4. Evaluar cualquier paciente que se presente con dolor nuevo en el muslo o en la ingle, para descartar una fractura de fémur.

5. Interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos que presenten evidencia de fractura de la diáfisis femoral.
6. Considerar una reevaluación periódica de la necesidad de la terapia continua de bisfosfonatos, particularmente en pacientes que han sido tratados más de 5 años.
7. Informar de los acontecimientos adversos asociados al uso de bisfosfonatos al programa MedWatch de la F.D.A.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS.

Los objetivos de este trabajo se dividen en *principales* y *secundarios*.

Estableceremos como ***objetivos principales***, los derivados del análisis de las notificaciones por osteonecrosis obtenidas del Sistema Español de Farmacovigilancia en su base de datos FEDRA, registradas mediante Tarjetas Amarillas y notificaciones online, remitidas por profesionales sanitarios desde que comenzaron a registrarse casos de osteonecrosis desde 1990 hasta Diciembre de 2009 y, si se confirma que los principales fármacos implicados son los bisfosfonatos, analizar los datos que tienen interés desde el punto de vista clínico para los pacientes tratados con estos medicamentos, evaluando en la medida de lo posible su perfil beneficio / riesgo.

Los ***objetivos secundarios***, están relacionados con los mecanismos de acción de los principales fármacos sospechosos de producir esta reacción adversa, los bisfosfonatos y con el coste económico que suponen al Sistema Nacional de Salud en España.

3.1. Objetivos principales

3.1.1. Conocer qué fármacos se notifican como sospechosos de producir osteonecrosis en el Sistema Español de Farmacovigilancia, así como las características principales de estas notificaciones.

Justificación: la osteonecrosis yatrogénica es una reacción adversa grave que deja secuelas que modifican considerablemente la calidad de vida del paciente y que son costosas y difíciles de tratar, siendo este efecto adverso, al menos en parte, potencialmente evitable.

3.1.2. Verificar la hipótesis de que los bisfosfonatos son actualmente los principales responsables de las osteonecrosis por fármacos notificadas.

Justificación: conocer la evolución de la incidencia notificada de las notificaciones por osteonecrosis por bisfosfonatos en relación con el progresivo aumento en su consumo entre la población española.

- 3.1.3.** Conocer la incidencia notificada y las características de las osteonecrosis por bisfosfonatos utilizados en la prevención de fracturas por osteoporosis.

Justificación: la osteoporosis es una patología muy prevalente entre la población española debido al progresivo envejecimiento de la población y si es posible, en función de una evaluación de los efectos secundarios de los bifosfonatos, interesa llevar a cabo una valoración del binomio Riesgo / Beneficio antes de su utilización en estos pacientes.

- 3.1.4.** Evaluar la evolución del número de fracturas de cadera en relación con el consumo de bisfosfonatos entre la población española.

Justificación: verificar la hipótesis de si en el periodo de tiempo analizado, se ha producido un elevado consumo de bisfosfonatos y analizar si este aumento del consumo está asociado con un descenso en el número de fracturas de cadera entre la población española.

3.2. Objetivos secundarios

- 3.2.1.** Verificar si en las notificaciones se confirma que el territorio maxilomandibulares el principal lugar de asiento de las osteonecrosis por fármacos.

Justificación: ante cualquier intervención odontológica en pacientes tratados con bisfosfonatos, hay que valorar el riesgo de aparición de una osteonecrosis.

3.2.2. Verificar si en las notificaciones se confirma cómo puede influir la vía de administración de los bisfosfonatos en el riesgo de aparición de la osteonecrosis.

Justificación: se ha publicado en la literatura que la vía de administración de los bisfosfonatos influye en el riesgo de osteonecrosis así como en el tiempo de latencia que transcurre entre su ingesta y la aparición de la misma.

3.2.3. Conocer el coste económico que supone para el Sistema Nacional de Salud el consumo de bisfosfonatos y si compensa en relación con su efecto sobre las fracturas de cadera.

Justificación: los bisfosfonatos son unos fármacos caros y en los últimos años el consumo de los mismos ha ido en aumento de forma progresiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. NOTIFICACIONES.

La obtención de datos se realizó en el Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla – León situado en el Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid (actualmente CESME).

El método utilizado en este trabajo ha sido el análisis descriptivo retrospectivo de los datos obtenidos en la base de datos FEDRA 2.0 del Sistema Español de Farmacovigilancia.

La obtención de los datos se ha realizado mediante la acotación de periodos de tiempo, ya que si la búsqueda se realiza mediante una única selección, FEDRA se bloquea, dadas las características de su diseño.

La recogida inicial de datos se inicia con fecha de 1 de Enero de 1990 y concluye con fecha de 31 de Diciembre de 2009. Anteriormente a esta fecha no se encuentran recogidas notificaciones por osteonecrosis en la base de datos FEDRA 2.0

Los términos empleados para la búsqueda de las notificaciones espontáneas se obtienen del diccionario MEDDRA, que una vez introducidos en la base de datos FEDRA 2.0, nos permiten la obtención de las notificaciones que interesan a este estudio.

Los términos de búsqueda se determinan de la forma siguiente:

Los términos de la búsqueda están clasificados mediante unas iniciales que permiten la búsqueda de notificaciones desde términos muy genéricos que dan lugar a una búsqueda muy amplia pero poco específica, a otros términos que dan lugar a una búsqueda más reducida pero más específica sobre lo que queremos buscar.

Los términos de más genérico a más específico son:

1. SOC
2. HLGT
3. HLT

4. PT

5. LLT (este término no lo admite FEDRA en la búsqueda de notificaciones).

Las notificaciones obtenidas para su análisis son del tipo ESPONTÁNEAS, ya que los ensayos clínicos no pueden recogerse para este tipo de estudios.

OSTEONECROSIS MANDIBULAR

LLT Necrosis mandibular aséptica

PT Osteonecrosis

HLT Trastornos óseos NCOC (se refiere a términos generales)

HLGT Trastornos óseos (excluyendo congénitos y fracturas)

SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tej. conjuntivo

HLT Necrosis e insuficiencia vascular musculoesquelética

HLGT Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis

SOC Trastornos vasculares

LLT Osteonecrosis mandibular

PT Osteonecrosis

HLT Trastornos óseos NCOC

Trastornos óseos (excl. congénitos y fracturas)

SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

HLT Necrosis e insuficiencia vascular musculoesquelética

HLGT Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis

SOC Trastornos vasculares

Con estos términos de búsqueda, se obtuvieron 322 notificaciones espontáneas de *osteonecrosis*, registradas en la base de datos FEDRA, que son las que hemos analizado para la realización de esta investigación.

4.2. CONSUMO FARMACÉUTICO ANUAL EN ESPAÑA

Los datos sobre las dosis diarias de los fármacos consumidos en España entre el año 2000 y el año 2009, empleados en la elaboración de este estudio, fueron remitidos desde la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Política Social.

4.3. HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN EL ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES

El análisis de las notificaciones se realizó mediante la utilización de un valor de riesgo en forma de Odds Ratio (OR) (Plantilla de Excel que calcula la OR así como su intervalo de confianza) e Intervalos de confianza para la incidencia asumiendo la distribución de Poisson (para la estimación de las incidencias así como de los intervalos de confianza) obtenidas del apartado “Herramientas de farmacoepidemiología”, incluidas a su vez en el apartado de “Investigación” de la página web del Instituto de Farmacoepidemiología (Facultad de Medicina, Avda. Ramón y Cajal, 7; 47005 Valladolid (España) · ife@ife.uva.es).

4.4. HERRAMIENTAS EMPLEADAS EN EL ANÁLISIS DE LAS FRACTURAS DE CADERA

El análisis de las fracturas de cadera se realizó mediante un estudio ecológico estudiando el periodo entre los años 2002 y 2008. Durante ese período, observamos la evolución del consumo de bisfosfonatos y las tasas de fractura de cadera en España. Se obtuvieron los datos sobre el consumo de bisfosfonatos de la base de datos DGFPS (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) del Ministerio de Sanidad y Política Social. Esta base de datos ofrece información sobre el consumo y el costo de los medicamentos dispensados por las farmacias; no se incluye el consumo hospitalario,

el consumo pagado por los aseguradores privados o pacientes, o el consumo de medicamentos no recetados o medicamentos no cubiertos por el Sistema Nacional de Salud.

Las tasas anuales de fracturas de cadera se calcularon y estandarizaron por edad y sexo, utilizando la distribución de edad de la población española 2002 como referencia; la normalización proporciona estimaciones que pueden compararse directamente desde un año a otro, sin los efectos de confusión de los cambios en la distribución por edad a lo largo del tiempo.

El número de facturas de cadera se obtuvo del CMBD, y que está disponible al público en la web del Ministerio de Sanidad y Política Social (se utilizó el código de diagnóstico ICD-9-MC 820). Los costes anuales de los medicamentos son publicados periódicamente por este Ministerio.

Se examinó la relación entre la tasa de incidencia de las fracturas de cadera y el consumo de bisfosfonatos por el cálculo de correlación de Pearson y el análisis de regresión lineal. El análisis estadístico se realizó utilizando la función lm de R.

Los datos fueron expresados en dosis diarias definidas (DDD) por cada 1000 habitantes y día (DDD/1000), utilizando los valores DDD propuestos por la OMS. Se utilizó la fórmula "número de DDD por cada 1000 habitantes por día = número de paquetes dispensados × número de dosis por x número de paquete de mg por dosis × 1000 habitantes / DDD en número de × mg de habitantes en la zona geográfica para el año × 365 días".

4.5. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO

El otro pilar en el que se sustenta esta investigación, es el análisis bibliográfico sobre lo publicado que incluye el análisis de los artículos referidos a *osteonecrosis por fármacos* lo cual nos permite realizar un análisis comparativo con los datos obtenidos del análisis de las notificaciones espontáneas recogidas a través de la base de datos FEDRA.

Los artículos recogidos se obtuvieron de las bases de datos MEDLINE y COCHRANE.

También se emplearon las últimas ediciones publicadas de libros de farmacología como el Martindale, Medimecum... que nos permitió analizar los distintos fármacos responsables de osteonecrosis.

4.6. TÉRMINOS BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA: PALABRAS CLAVE (KEY WORDS)

1. NECROSIS ÓSEA POR BISFOSFONATOS (Bone necrosis by bisphosphonates)
2. NECROSIS MANDIBULAR POR BISFOSFONATOS (mandibular necrosis bisphosphonates)
3. OSTEONECROSIS POR BISFOSFONATOS (Osteonecrosis bisphosphonates)
4. NECROSIS MANDIBULAR POR FÁRMACOS / MEDICAMENTOS (Mandibular necrosis by drugs)
5. NECROSIS ÓSEA POR MEDICAMENTOS (Drug bone necrosis)
6. DESTRUCCIÓN ÓSEA POR FÁRMACOS (Bone destruction by drugs)

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. DATOS SOBRE OSTEONECROSIS

5.1.1. OSTEONECROSIS POR AÑOS Y LOCALIZACIÓN.

5.1.2. OSTEONECROSIS DESDE LA COMERCIALIZACIÓN DEL FÁRMACO.

5.1.3. OSTEONECROSIS POR INTERVALOS DE EDAD.

5.1.4. OSTEONECROSIS POR AÑOS DE NOTIFICACIÓN.

5.1.5. OSTEONECROSIS POR SEXOS.

5.1.6. GRAVEDAD DE LAS OSTEONECROSIS.

5.1.7. OSTEONECROSIS MANDIBULAR POR BISFOSFONATOS FRENTE A
OSTEONECROSIS OTROS FÁRMACOS.

5.1.8. LOCALIZACIÓN DE LAS OSTEONECROSIS.

5.1.9. OSTEONECROSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN FARMACOLÓGICA.

5.1.10. LATENCIA APARICIÓN OSTEONECROSIS SEGÚN VÍA DE
ADMINISTRACIÓN FÁRMACO.

5.1.11. INDICACIONES FÁRMACOS SOSPECHOSOS PRODUCIR
OSTEONECROSIS MANDIBULAR.

5.1.12. OSTEOPOROSIS Y OSTEONECROSIS FARMACOLÓGICA.

5.1.13. EVOLUCIÓN OSTEONECROSIS MANDIBULAR.

5.2. DATOS SOBRE CONSUMO DE FÁRMACOS RELACIONADOS CON LAS OSTEONECROSIS.

- 5.2.1. FÁRMACOS SOSPECHOSOS DE PRODUCIR OSTEONECROSIS.
- 5.2.2. GRUPOS FARMACOLÓGICOS RELACIONADOS CON LAS OSTEONECROSIS.
- 5.2.3. ANALISIS DEL CONSUMO DE LOS FÁRMACOS QUE CON MÁS FRECUENCIA HAN ORIGINADO OSTEONECROSIS.
- 5.2.4. EVOLUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN RELACION CON LAS NOTIFICACIONES POR OSTEONECROSIS.
- 5.2.5. INCIDENCIA NOTIFICADA DE OSTEONECROSIS POR BISFOSFONATOS Y CORTICOIDES.

5.2. DATOS SOBRE FRACTURAS DE CADERA.

- 5.2.1. INGRESOS HOSPITALARIOS FRACTURAS DE CADERA.
- 5.2.2. INGRESOS HOSPITALARIOS FRACTURAS DE CADERA POR EDAD Y SEXO.

5.3. DATOS SOBRE GASTO ECONÓMICO

- 5.3.1. COSTE ECONÓMICO GRUPOS FARMACOLÓGICOS SOSPECHOSOS OSTEONECROSIS.
- 5.3.2. COSTE ECONÓMICO GRUPOS FARMACOLÓGICOS SOSPECHOSOS OSTEONECROSIS.
- 5.3.3. GASTO HOSPITALIZACIÓN FRACTURAS CADERA.

5.1. DATOS SOBRE OSTEONECROSIS

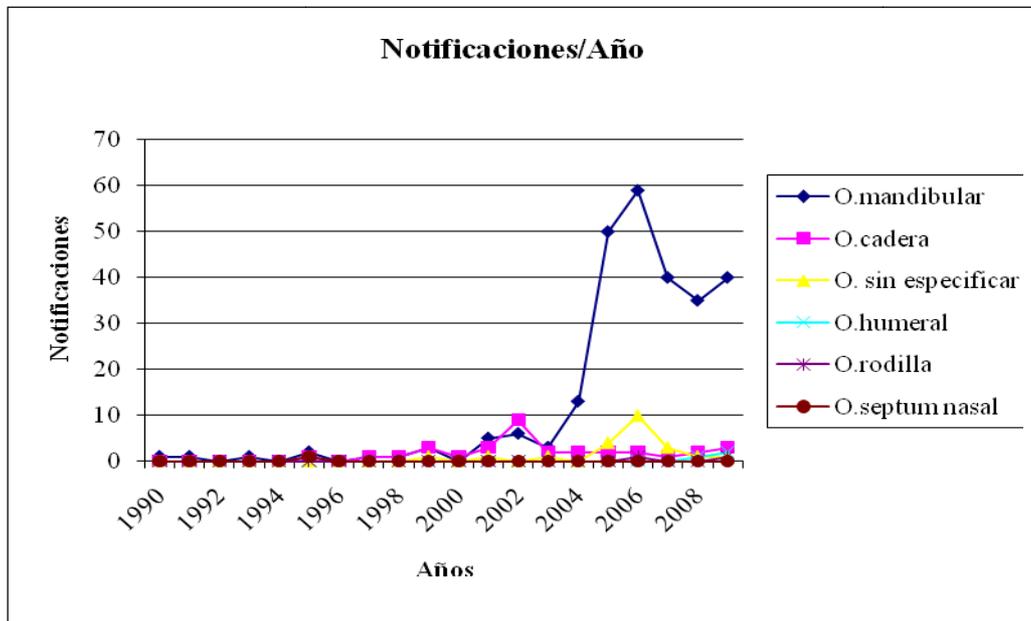
5.1.1. OSTEONECROSIS POR AÑOS Y LOCALIZACIÓN.

La *osteonecrosis mandibular* es la más común de las osteonecrosis representando el 81% de las notificaciones remitidas, seguida a distancia por la *osteonecrosis de cadera* que son el 10,2% total de las notificaciones por osteonecrosis como se refleja en la Tabla 10, el 6,8% son casos de osteonecrosis sin filiar su localización. La mayor parte de las osteonecrosis se concentran en los últimos 5 años analizados como queda reflejado en la Figura 6, representando el 80,1% del total de las notificaciones remitidas entre 1990 y 2009.

Tabla 10. Notificaciones anuales por osteonecrosis y su localización.

	O.mandibular	O.cadera	O.humeral	O.rodilla	O.septum nasal	O. sin especificar	Total
1990	1	-	-	-	-	-	1 (0,3%)
1991	1	-	-	-	-	-	1 (0,3%)
1992	-	-	-	-	-	-	-
1993	1	-	-	-	-	-	1 (0,3%)
1994	-	-	-	-	-	-	-
1995	2	1	-	-	1	-	4 (1,2%)
1996	-	-	-	-	-	-	-
1997	1	1	-	-	-	-	2 (0,6%)
1998	1	1	-	-	-	-	2 (0,6%)
1999	3	3	-	-	-	1	7 (2,2%)
2000	-	1	-	-	-	-	1 (0,3%)
2001	5	3	-	-	-	1	9 (2,8%)
2002	6	9	-	-	-	-	15 (4,6%)
2003	3	2	-	-	-	1	6 (1,9%)
2004	13	2	-	-	-	-	15 (4,6%)
2005	50	2	-	-	-	4	56 (17,4%)
2006	59	2	-	1	-	10	72 (22,4%)
2007	40	1	-	-	-	3	44 (13,7%)
2008	35	2	1	-	-	1	39 (12,1%)
2009	40	3	2	1	-	1	47 (14,6)
Total	261	33	3	2	1	22	322

Figura 6. Notificaciones entre 1990-2009 de los distintos tipos de osteonecrosis.



5.1.2. OSTEONECROSIS DESDE LA COMERCIALIZACIÓN DEL FÁRMACO.

El *ácido zoledrónico* es el bisfosfonato con mayor número de notificaciones globales por osteonecrosis y esto se puede deber, a la potencia del mismo y a su vía de administración intravenosa que permite que la biodisponibilidad del bisfosfonato pase de un 5-10% cuando la administración es por vía oral a un 50% con la vía intravenosa.

1. Ácido zoledrónico (año 2001): 184
2. Ácido pamidrónico (año 2005): 42
3. Ácido alendrónico (año 1998): 32
4. Ácido ibandrónico (año 2004): 15

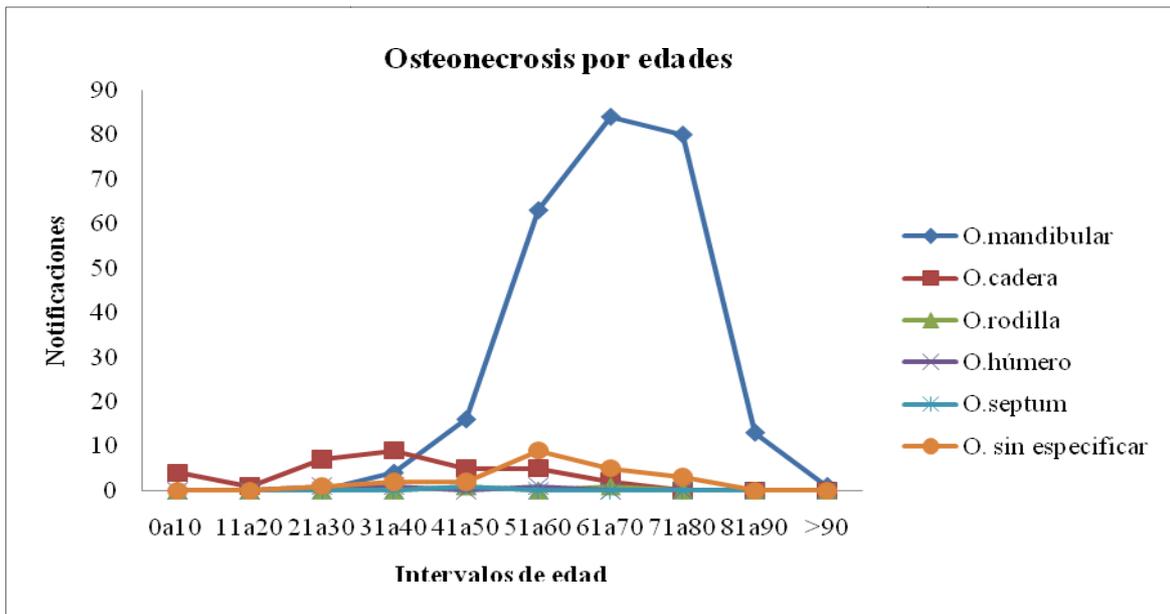
5.1.3. OSTEONECROSIS POR INTERVALOS DE EDAD.

El periodo de edad comprendido entre los 50 y los 80 años de edad es donde se concentran el 78,6% de los casos de osteonecrosis debido a que es el intervalo de mayor incidencia de la osteoporosis y las enfermedades neoplásicas y por tanto, susceptibles de ser tratadas con bisfosfonatos y corticoides dentro de sus planes de tratamiento y, a su vez, al ser un periodo de edad donde los pacientes son susceptibles de padecer patología odontológica tanto independiente de cualquier otra enfermedad como derivada secundariamente de tratamientos asociados a otras patologías como puede ser la quimioterapia y la radioterapia, frecuentemente se realizan extracciones dentarias con mayor frecuencia que en otros intervalos de edad, dando lugar a un 74,8% de casos de osteonecrosis mandibular del total de casos de osteonecrosis notificados como puede observarse numéricamente en la Tabla 11 y gráficamente en la Figura 7.

Tabla 11. Intervalos de edad en los que se produjeron notificaciones por osteonecrosis y sus respectivas localizaciones.

Años	O.mandibular	O.cadera	O.rodilla	O.húmero	O.septum	O. sin especificar	Total
0a10	-	4	-	-	-	-	4 (1,2%)
11a20	-	1	-	-	-	-	1 (0,3%)
21a30	-	7	-	1	-	1	9 (2,8%)
31a40	4	9	-	1	-	2	16 (5%)
41a50	16	5	1	-	1	2	25 (7,8%)
51a60	63	5	-	1	-	9	78 (24,2%)
61a70	84	2	1	-	-	5	92 (28,6%)
71a80	80	-	-	-	-	3	83 (25,8%)
81a90	13	-	-	-	-	-	13 (4%)
>90	1	-	-	-	-	-	1 (0,3%)
Total	261	33	2	3	1	22	322

Figura 7. Tipos de osteonecrosis predominantes según los intervalos de edad.



5.1.4. OSTEONECROSIS POR AÑOS DE NOTIFICACIÓN.

El principal grupo farmacológico sospechoso de producir osteonecrosis es el de los bisfosfonatos y dentro de este grupo destaca el *ácido zoledrónico* seguido por el *ácido pamidrónico* y ambos representan casos de osteonecrosis en los últimos 6 años analizados. Del total de las 322 notificaciones recogidas por casos de osteonecrosis en el periodo 1990 – 2009, el 70,2% de las mismas se deben al *ácido zoledrónico* y al *ácido pamidrónico* y más en concreto entre los años 2004 – 2009.

Tabla 12. Fármacos que más frecuentemente se asocian con notificaciones por osteonecrosis por años de notificación.

	1990/99	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Ácido ibandróico	0	0	0	0	0	0	1	2	3	9	15
Ácido zoledrónico	0	0	0	0	4	53	58	36	20	13	184
Ácido alendróico	0	0	0	0	0	1	8	4	8	11	32
Dexametasona	0	0	2	1	0	1	0	1	0	1	6
Ácido pamidrónico	0	0	0	0	10	8	13	3	1	7	42
Prednisona	1	1	0	3	2	0	2	0	0	0	9
Risedronato sodio	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	5

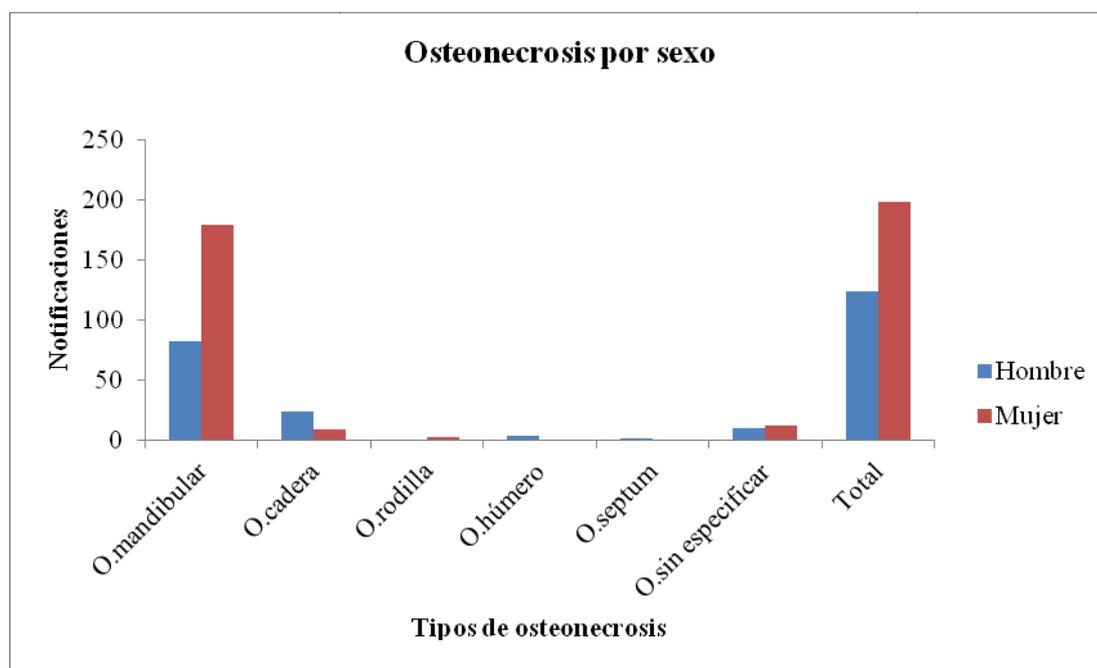
5.1.5. OSTEONECROSIS POR SEXOS.

Los casos de osteonecrosis son más frecuentes en *mujeres* donde se presentan en el 62,7% de los casos mientras que en los *hombres*, se produjeron en el 37,3% de las notificaciones, debido quizás a que es más común la osteoporosis en las mujeres que en los varones y por tanto es más frecuente que sean tratadas con bisfosfonatos. Al mismo tiempo, el cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres siendo frecuente la afectación ósea de las metástasis en el desarrollo de esta patología, con lo cual, el uso de los bisfosfonatos intravenosos para controlar el dolor de las metástasis es común en este tipo de pacientes. Como puede verse en la Figura 8, la localización más común de la osteonecrosis es a nivel mandibular con la diferencia de que en las mujeres, del total de notificaciones por osteonecrosis, el 88,6% son osteonecrosis mandibulares mientras que entre los hombres el porcentaje de osteonecrosis mandibulares es del 68,3%.

Tabla 13. Clasificación osteonecrosis por sexo y localización.

	O.mandibular	O.cadera	O.rodilla	O.húmero	O.septum	O.sin especificar	Total
Hombre	82	24	0	3	1	10	120 (37,3%)
Mujer	179	9	2	0	0	12	202 (62,7%)
Total	261	33	2	3	1	22	322

Figura 8. Número de notificaciones y tipos de osteonecrosis por sexos.



5.1.6. GRAVEDAD DE LAS OSTEONECROSIS.

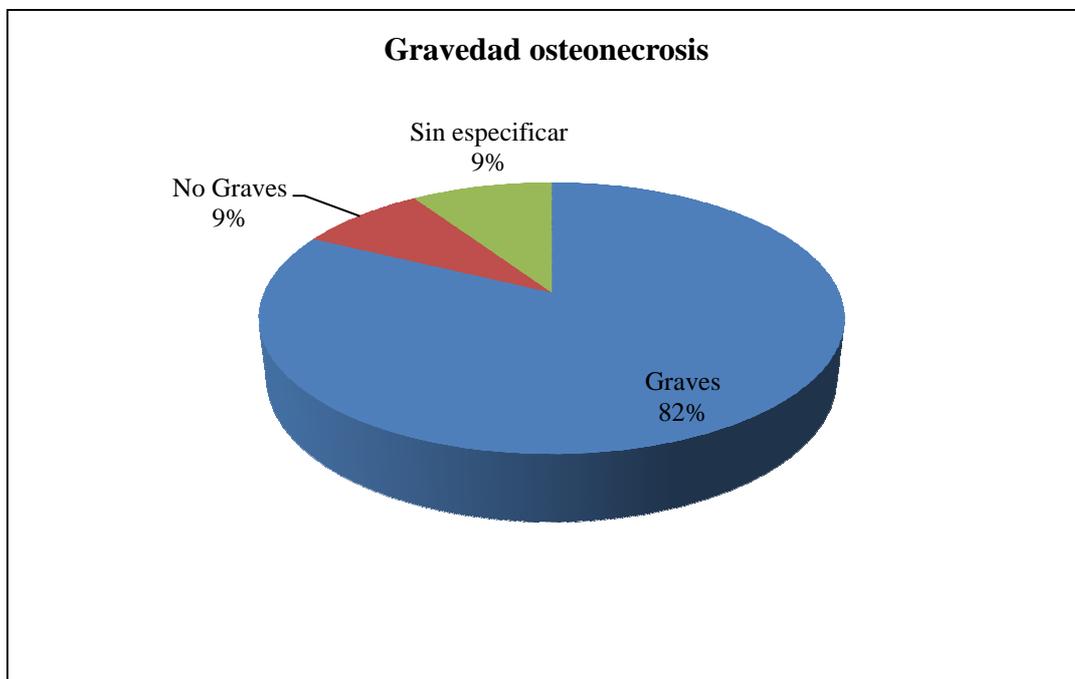
La mayor parte de los casos de osteonecrosis presentan una evolución crónica que difícilmente responden a los distintos tratamientos médicos y quirúrgicos a los que son sometidos para su resolución y en el mejor de los casos se resuelven con graves secuelas. En las tarjetas amarillas de las notificaciones hay un apartado sobre la gravedad de las osteonecrosis según su evolución. Como puede verse en la Figura 9, el 82% de los casos de osteonecrosis notificados fueron clasificados como graves

atendiendo tanto a la dificultad de tratar las mismas como su evolución con las secuelas derivadas tanto de la osteonecrosis como de los tratamientos que se realizaron para tratar de contener su evolución.

Total de notificaciones: 322

- 1) Graves: 265 (82%).
- 2) No graves: 27 (8,4%).
- 3) Sin especificar: 30 (9,3%).

Figura 9. Gravedad de las notificaciones por osteonecrosis.



5.1.7. OSTEONECROSIS MANDIBULAR POR BISFOSFONATOS FRENTE A OSTEONECROSIS POR OTROS FÁRMACOS.

Los casos de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con *bisfosfonatos* frente a las osteonecrosis en otras localizaciones por bisfosfonatos presentan una relación a favor de la osteonecrosis mandibular ocasionada por los *bisfosfonatos*, estadísticamente significativa,. La proporción osteonecrosis mandibular por *bisfosfonatos* en relación al total de osteonecrosis por *bisfosfonatos* es del 91,52% mientras que la osteonecrosis mandibular por otros fármacos frente al total de osteonecrosis asociadas a fármacos distintos de los bisfosfonatos, representan únicamente el 5,13% de los casos.

Al mismo tiempo, si seguimos analizando los datos de la Tabla 14, los casos de osteonecrosis de localizaciones distintas a la mandibular en pacientes tratados con bisfosfonatos representan el 8,5% de los casos de osteonecrosis asociados a bisfosfonatos, mientras que las osteonecrosis no mandibulares asociadas a tratamientos con fármacos distintos a los bisfosfonatos representan el 94,9% de los casos.

Tabla 14. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos frente a osteonecrosis mandibular por otros fármacos.

	Osteonecrosis mandibular	Otras osteonecrosis	Total
Bisfosfonatos	259	24	283
Otros fármacos	2	37	39
Total	261	61	322

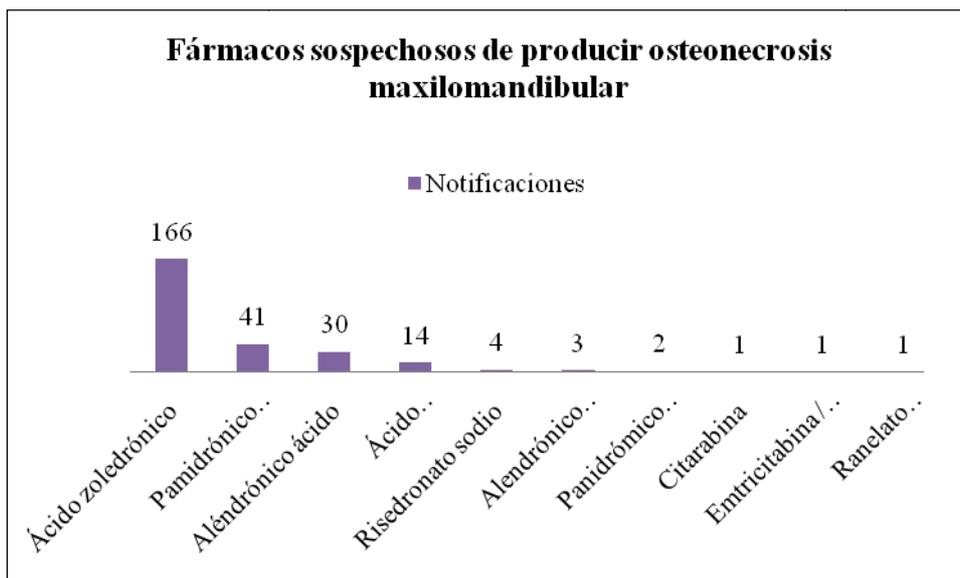
$$OR = 199,65 \text{ (IC 95\%: } 45,31 - 879,74)$$

5.1.8. LOCALIZACIÓN DE LAS OSTEONECROSIS.

Se han recogido 322 notificaciones por osteonecrosis. La localización más común es *mandibular* en un 81% de los casos y asociada principalmente con bisfosfonatos (99%). Dentro de los bisfosfonatos, el *ácido zoledrónico* representa el 63,6% de las notificaciones por osteonecrosis, como puede observarse en la Figura 10. La segunda localización en frecuencia es en *cadavera* en un 10% de los casos y aquí se asocia principalmente al consumo de corticoides (85%). Hay 22 notificaciones en las cuales no se especifica la localización de las osteonecrosis de las cuales en un 82% de las mismas están relacionadas con el ácido zoledrónico

1. Osteonecrosis MANDIBULAR: 261 notificaciones (81%).
 - a. Ácido zoledrónico: 166 (63,6%).
 - b. Ácido pamidrónico: 41 (15,7%).
 - c. Ácido alendrónico +/- colecalciferol: 33 (12,6%).
 - d. Ácido ibandrónico: 14 (5,4%).
 - e. Ácido risedrónico: 4 (1,5%).
 - f. Citarabina: 1 (0,4%).
 - g. Emtricitabina / Tenofovir: 1 (0,4%).
 - h. Ranelato estroncio: 1 (0,4%).

Figura 10. Número de notificaciones por osteonecrosis mandibular según el bisfosfonato responsable.



2. Osteonecrosis *cadera*: 33 notificaciones (10,2%).
 - a. Prednisona: 9 (27,3%).
 - b. Dexametasona: 6 (18,2%).
 - c. Somatropina: 2 (6,1%).
 - d. Metilprednisolona succinato sodio: 4 (12,1%).
 - e. Deflazacort: 3 (9,1%).
 - f. Prednisolona: 3 (9,1%).
 - g. Budesonida: 2 (6,1%).
 - h. Ácido alendrónico +/- colecalciferol: 1 (3%).
 - i. Ácido ibandrónico: 1 (3%).
 - j. Fluticasona: 1 (3%).
 - k. Indinavir: 1 (3%).

3. Osteonecrosis *cabeza de húmero*: 3 notificaciones (0,9%).
 - a. Efavirenz / Emtricitabina: 1 (33,3%).
 - b. Ciclofosfamida: 1 (33,3%).
 - c. Mesazalina: 1 (33,3%).

4. Osteonecrosis *rodilla*: 2 notificaciones (0,6%).
 - a. Ácido risedrónico: 1 (50%).
 - b. Infliximab: 1 (50%).

5. Osteonecrosis *septum nasal*: 1 notificación (0,3%).
 - a. Budesonida: 1 (100%).

6. Osteonecrosis *sin especificar*: 22 notificaciones (6,8%).
 - a. Ácido zoledrónico: 18 (81,8%).
 - b. Ácido alendrónico: 2 (9,1%).
 - c. Ácido pamidrónico: 1 (4,5%).
 - d. Metformina hidrocloreuro: 1 (4,5%).

5.1.9. OSTEONECROSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN FARMACOLÓGICA.

La vía de administración de los fármacos más común asociada a la osteonecrosis es la vía *intravenosa* en un 70,8% de los casos y la vía *oral* en un 28,6% de los casos como se observa en la Tabla 15. Por vía *intravenosa*, los bisfosfonatos como responsables de la mayor parte de los casos de osteonecrosis, son más potentes los administrados por esta vía y además presentan una biodisponibilidad mayor (50%) que los administrados por vía *oral* con un 5-10% de biodisponibilidad. Como se observa en la Figura 11, de las 228 notificaciones por osteonecrosis cuando la vía de administración del fármaco sospechoso es intravenosa, en un 87,3% de los casos se produjo osteonecrosis mandibular, mientras que de las 92 notificaciones por osteonecrosis cuando el fármaco sospechoso se administró por vía oral, en el 67,4% de los casos se produjo osteonecrosis mandibular.

La proporción de fármacos *intravenosos* sospechosos de producir osteonecrosis frente a los de administración de fármacos *orales*, presenta una diferencia estadísticamente significativa a favor de los *intravenosos* como queda de manifiesto cuando se calcula la OR de la osteonecrosis por fármacos *intravenosos* frente a los fármacos *orales*.

- Proporción Osteonecrosis por bisfosfonatos intravenosos/ Osteonecrosis por bisfosfonatos orales: 81,56%
- OR = 3,32 (IC 95%: 1,85 - 5,96)

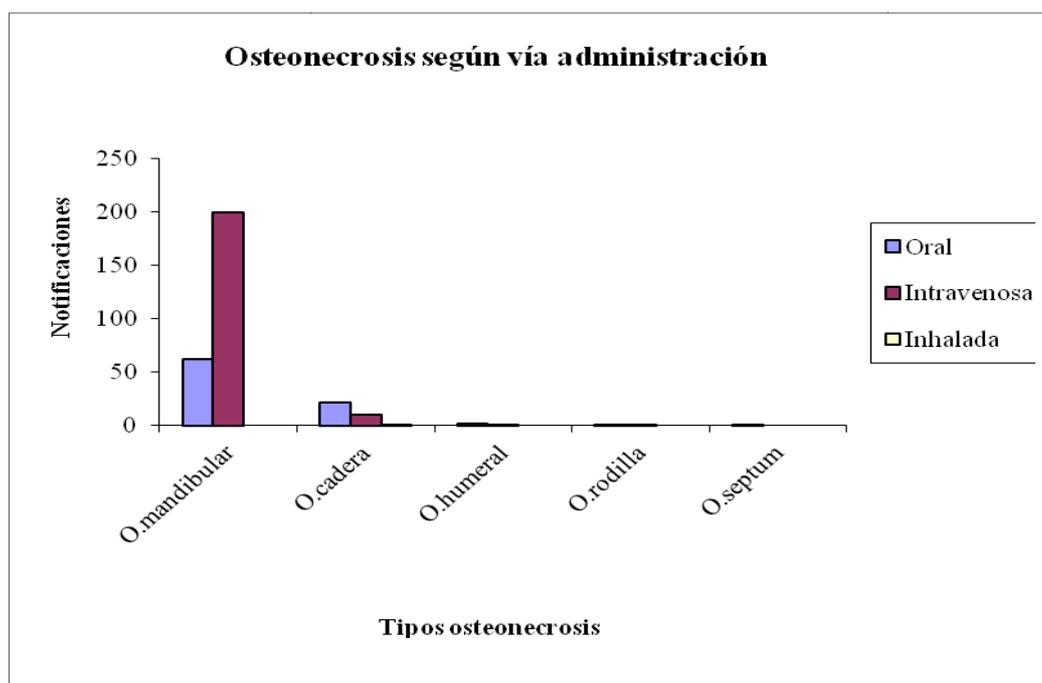
Tabla 15. Clasificación osteonecrosis según la vía de administración del fármaco sospechoso de producirla y su localización.

	O.mandibular	O.cadera	O.humeral	O.rodilla	O.septum	O. sin especificar	Total
Oral	62	22	2	1	1	4	92 (28,6%)
Intravenosa	199	10	1	1	0	17	228 (70,8%)
Inhalada	0	1	0	0	0	1	2 (0,6%)
Total	261	33	3	2	1	22	322

• Osteonecrosis según vía de administración:

1. Oral: 92 (28,6%)
2. Intravenosa 228 (70,8%)
3. Inhalada 2 (0,6%)

Figura 11. Tipos de osteonecrosis según la vía de administración del fármaco.



5.1.10. LATENCIA APARICIÓN OSTEONECROSIS SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN FÁRMACO.

El tiempo de latencia medio transcurrido desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos hasta que aparece la osteonecrosis es inferior si la vía de administración es *intravenosa*, debido a la mayor potencia y biodisponibilidad de los mismos, que en los casos de administración por vía *oral*. El tiempo de latencia medio se calculó en base a la media de los tiempos de latencia obtenidos de las notificaciones.

Se notificaron 283 casos de osteonecrosis asociadas con tratamientos por bisfosfonatos de las que 227 especificaban el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con los bisfosfonatos hasta que se manifestó la osteonecrosis y 56 no especifican el tiempo que el paciente estuvo tomando la medicación hasta que apareció la osteonecrosis.

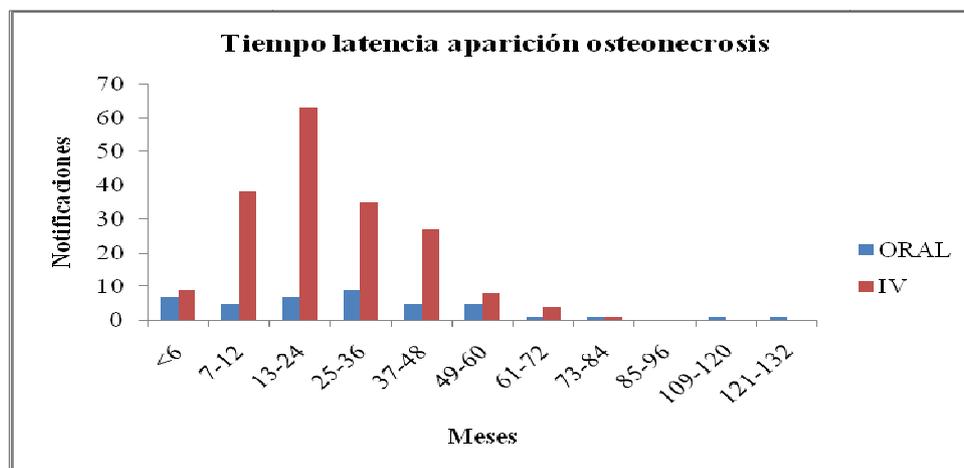
El tiempo medio de latencia transcurrido desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos *orales* fue de 33,23 meses y el de los bisfosfonatos *intravenosos* fue de 25,90 meses.

Como puede observarse en la Figura 12, el número de notificaciones por osteonecrosis asociadas a la administración *intravenosa* de bisfosfonatos es mucho mayor que las osteonecrosis asociadas a la administración *oral* de bisfosfonatos.

Tabla 16. Tiempo de latencia en meses desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos hasta que aparece la osteonecrosis.

MESES	<6	7-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	109-120	121-132
ORAL	7	5	7	9	5	5	1	1	-	1	1
IV	9	38	63	35	27	8	4	1	-	-	-

Figura 12. Tiempo de latencia en meses transcurrido desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos hasta que se produjo la osteonecrosis según la vía de administración del bisfosfonato.



5.1.11. INDICACIONES FÁRMACOS SOSPECHOSOS PRODUCIR OSTEONECROSIS MANDIBULAR.

La principal indicación de los bisfosfonatos sospechosos de producir osteonecrosis mandibular es en el tratamiento del *mieloma múltiple* (31%), seguido por la *neoplasia de mama* (17%) y la *osteoporosis* (17%), como puede verse en la Figura 13.

Cuando se habla de indicaciones de los bisfosfonatos y nos referimos al mieloma múltiple, neoplasias de mama, adenocarcinoma de próstata y cualquier otro tipo de neoplasia, no hacemos referencia al tratamiento específico de las neoplasias sino que se emplean como coadyuvantes en el tratamiento de las complicaciones de las mismas como son las metástasis óseas, disminuyendo el dolor ocasionado por las mismas, sin que se conozca claramente cuál es su mecanismo de acción, y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

En las notificaciones analizadas por osteonecrosis, en algunas de ellas se hace referencia a “metástasis óseas”, “hipercalcemia” y “dolor óseo” como patologías a tratar sin especificar el tipo de neoplasia primaria responsable de estas manifestaciones clínicas, mientras que en otras notificaciones se especifica cuál es la neoplasia primaria. Hay que

tener en cuenta que, los bisfosfonatos, se emplean como tratamiento de las complicaciones derivadas de las neoplasias primarias y no como tratamiento de la neoplasia en sí misma.

De este modo, las dos indicaciones fundamentales de los bisfosfonatos son el tratamiento del dolor derivado de las metástasis óseas en el caso de las neoplasias que representan el 62% de los casos y como prevención en la aparición de fracturas óseas en el caso de la osteoporosis en el 17% de los casos como se refleja en la Tabla 17 y en la Figura 43.

1. Ácido zoledrónico: 166 (64,1%).
 - a. Mieloma múltiple: 69 (41,6%).
 - b. Neoplasia mama: 35 (21,1%).
 - c. Metástasis óseas: 15 (9%).
 - d. Osteoporosis: 8 (4,8%).
 - e. Adenocarcinoma de próstata: 7 (4,2%).
 - f. Neoplasia de pulmón: 6 (3,6%).
 - g. Hipercalcemia: 5 (3%).
 - h. Dolor óseo: 1 (0,6%).
 - i. Linfoma: 1 (0,6%).
 - j. Enfermedad de Paget: 1 (0,6%).
 - k. Sin especificar: 18 (10,8%).

2. Ácido alendrónico +/- Colecalciferol: 33 (12,7%).
 - a. Osteoporosis: 24 (72,7%).
 - b. Sin especificar: 9 (27,3%).

3. Ácido pamidrónico: 41 (15,8%).
 - a. Mieloma múltiple: 11 (26,8%).
 - b. Neoplasia mama: 9 (21,9%).
 - c. Sin especificar: 21 (51,2%).

4. Ácido risedrónico: 4 (1,5%).
 - a. Osteoporosis: 4 (100%).

5. Ácido ibandrónico: 14 (5,4%).
 - a. Osteoporosis: 8 (57,1%).
 - b. Sin especificar: 6 (42,8%).

6. Ranelato de estroncio: 1 (0,4%).
 - a. Osteoporosis: 1 (100%).

Figura 13. Indicaciones de bisfosfonatos cuando se produjo la osteonecrosis mandibular según las notificaciones.

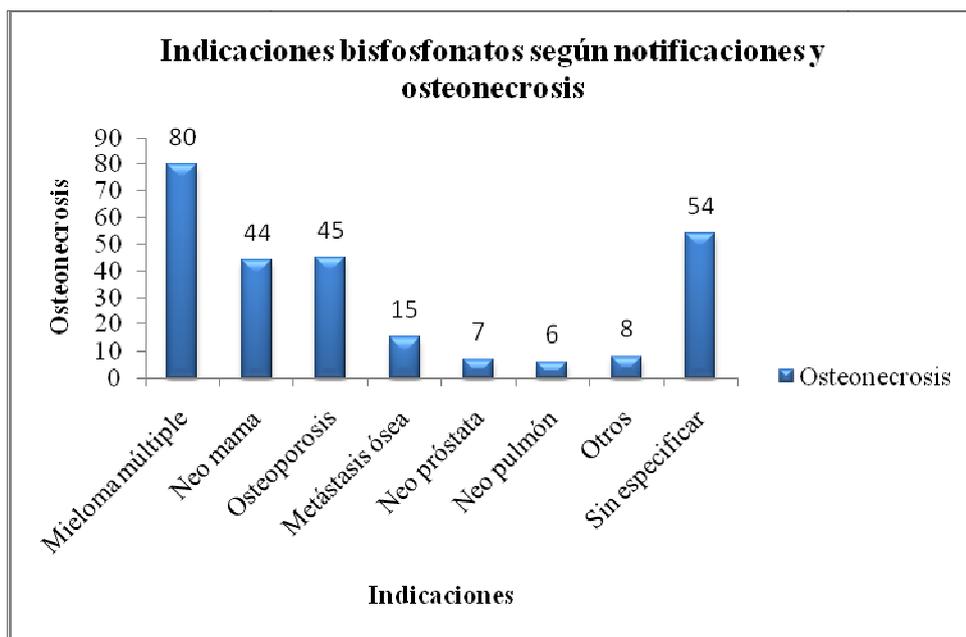
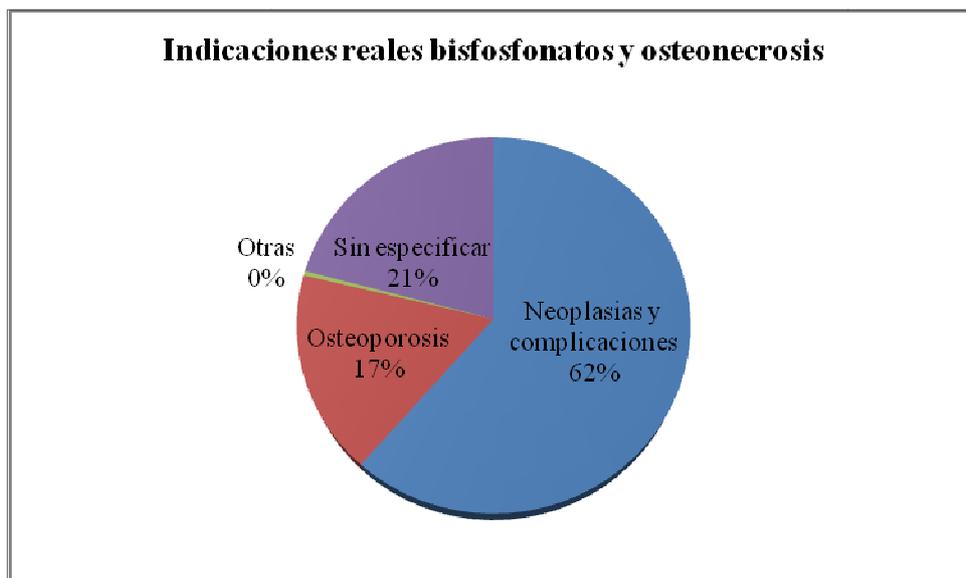


Tabla 17. Indicaciones reales bisfosfonatos asociadas a osteonecrosis.

	Osteonecrosis
Neoplasias y complicaciones	159 (61,4%)
Osteoporosis	45 (17,4%)
Otras	1 (0,4%)
Sin especificar	54 (20,8%)
Total	259

Figura 14. Indicaciones reales bisfosfonatos cuando se produjo la osteonecrosis.



5.1.12. OSTEOPOROSIS Y OSTEONECROSIS FARMACOLÓGICA.

El bisfosfonato más prescrito para prevenir las fracturas por osteoporosis, sospechoso de ocasionar osteonecrosis mandibular, es el ácido alendrónico, asociado o no con al colecalciferol, en un 54,5% de los casos, seguido del ácido zoledrónico y el ácido ibandrónico, como puede observarse en la Figura 15 de este apartado.

La proporción de casos de osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos frente a los casos de osteonecrosis de localización no mandibular en el transcurso del tratamiento con bisfosfonatos para la prevención por fracturas en la osteoporosis es de un 95,7% a favor de las osteonecrosis mandibulares con una OR = 90 (IC95%, 6,62 - 1222,99), como puede observarse en la Tabla 22 de este mismo apartado.

Al mismo tiempo, el 66,6% de los casos de osteonecrosis no mandibular en el tratamiento de la osteoporosis, se relaciona con fármacos que no son bisfosfonatos.

La incidencia notificada por osteonecrosis mandibular en la osteoporosis por bisfosfonatos está en aumento como se refleja en Tabla 19 y Figura 16 de este apartado principalmente en el periodo comprendido entre los años 2005 y 2009.

Al analizar las incidencias notificadas por osteonecrosis mandibular de cada principio activo, destaca que la incidencia por millón de habitantes y con un intervalo de confianza del 95% en el caso del ácido ibandrónico es de 24,93 claramente superior al resto de los bisfosfonatos como se observa en la Tabla 20 y Figura 17 de este apartado y como queda reflejado en el desglose por años de cada principio activo en la Tabla 21 y Figura 18.

1. Osteonecrosis mandibular: 45 (88,2%).
 - a. Bisfosfonatos: 44 (97,7%).
 - i. Ácido alendrónico: 24 (54,5%).
 - ii. Ácido zoledrónico: 8 (18,2%).
 - iii. Ácido ibandrónico: 8 (18,2%).
 - iv. Ácido risedrónico: 4 (9,1%).
 - b. No bisfosfonatos: 1 (2,2%).
 - i. Ranelato de estroncio: 1 (100%).

2. No osteonecrosis mandibular: 6 (11,8%).
 - a. Bisfosfonatos: 2 (33,3%).
 - i. Ácido alendrónico: 2 (100%).
 - b. No bisfosfonatos: 4 (66,6%).
 - i. Carbonato cálcico / colecalciferol: 3 (75%).
 - ii. Ácido ascórbico: 1 (25%).

Figura 15. Bisfosfonatos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis cuando surgió la osteonecrosis.

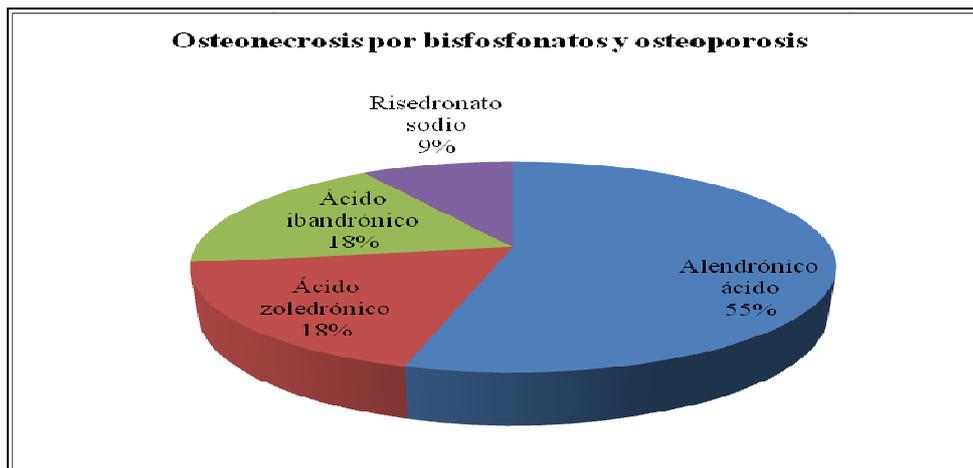


Tabla 18. Casos de osteonecrosis durante el tratamiento de la osteoporosis.

	O. mandibular osteoporosis	O. no mandibular osteoporosis	Total
Bisfosfonatos	45	2	47
Otros fármacos	1	4	5
Total	46	6	52

1. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos / Osteonecrosis no mandibular por bisfosfonatos: 95,74%
2. OR= 90 (IC95%: 6,62 – 1222,99)

Tabla 19. Incidencia notificada osteonecrosis mandibular en osteoporosis por bisfosfonatos y no bisfosfonatos.

	Año	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10 ⁶ pacientes con IC al 95%
BFF	2000	27399456	75015,62	-	0(0-49,18)
	2001	30061444	82303,75	-	0(0-44,82)
	2002	50151920	137308,47	-	0(0-26,87)
	2003	75812632	207563,67	-	0(0-17,77)
	2004	88995144	243655,42	-	0(0-15,14)
	2005	97651400	267391,56	1	3,73(0,09-20,84)
	2006	111680912	305765,67	5	16,35(5,31-38,17)
	2007	138524402	379259,14	6	15,82(5,81-34,43)
	2008	276893330	758092,62	8	10,55(4,56-20,79)
	2009	303656572	831366,38	16	19,24(11-31,25)

	Año	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10 ⁶ pacientes con IC al 95%
No BFF	2000	-	-	-	-
	2001	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-
	2005	1903440	5211,33	-	0(0-707,88)
	2006	13047328	35721,64	-	0(0-103,27)
	2007	21010024	57522,31	-	0(0-64,13)
	2008	21497532	58857,03	1	16,99(0,42-94,67)
	2009	23076480	63179,96	-	0(0-58,39)

Figura 16. Incidencia notificada osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos orales en el tratamiento osteoporosis.

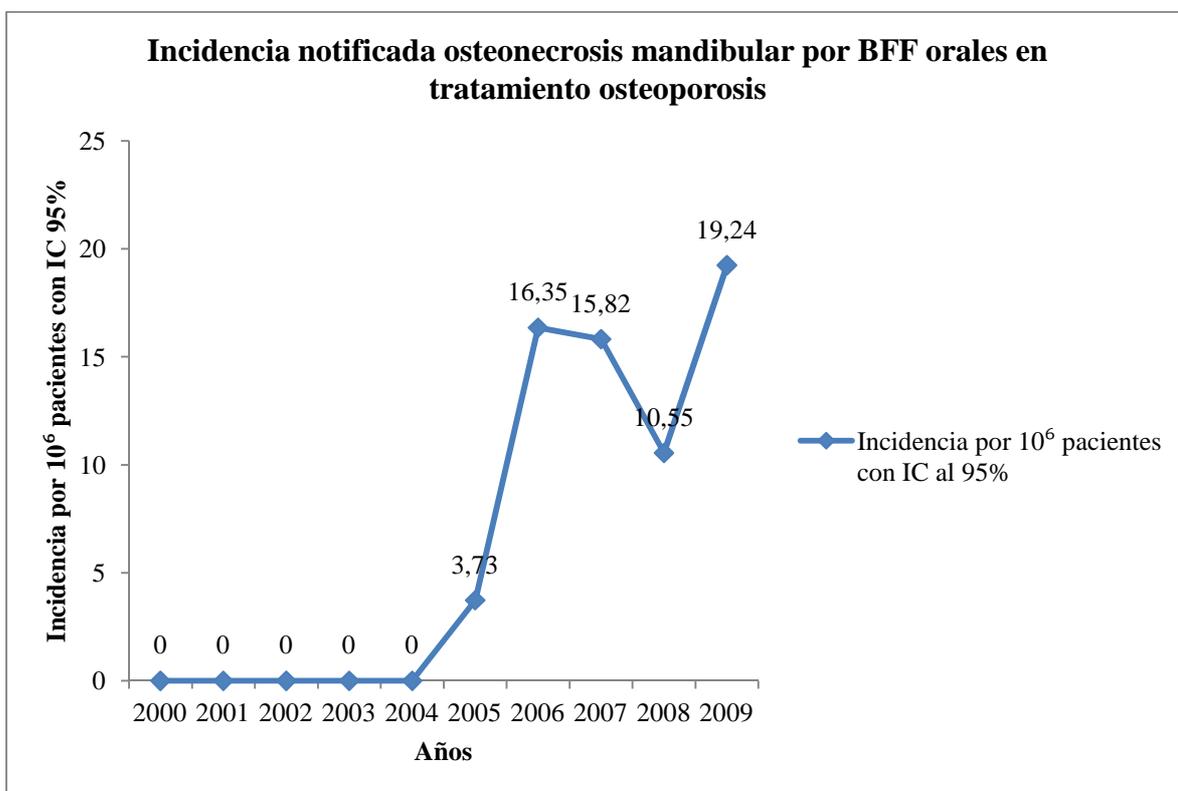


Tabla 20. Incidencia notificada osteonecrosis mandibular en el tratamiento osteoporosis por principios activos.

	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10 ⁶ pacientes con IC al 95%
Ác. Alendrónico	879587268	2408178,69	24	9,97(5,98-13,95)
Ác. Ibandrónico	117201420	320880	8	24,93(10,76-49,11)
Ác. Risedrónico	204038524	558627,03	4	7,16(1,95-18,33)
Ranelato estroncio	80534804	220492,28	1	4,53(0,11-25,27)

Figura 17. Incidencia osteonecrosis por fármacos en el tratamiento de la osteoporosis

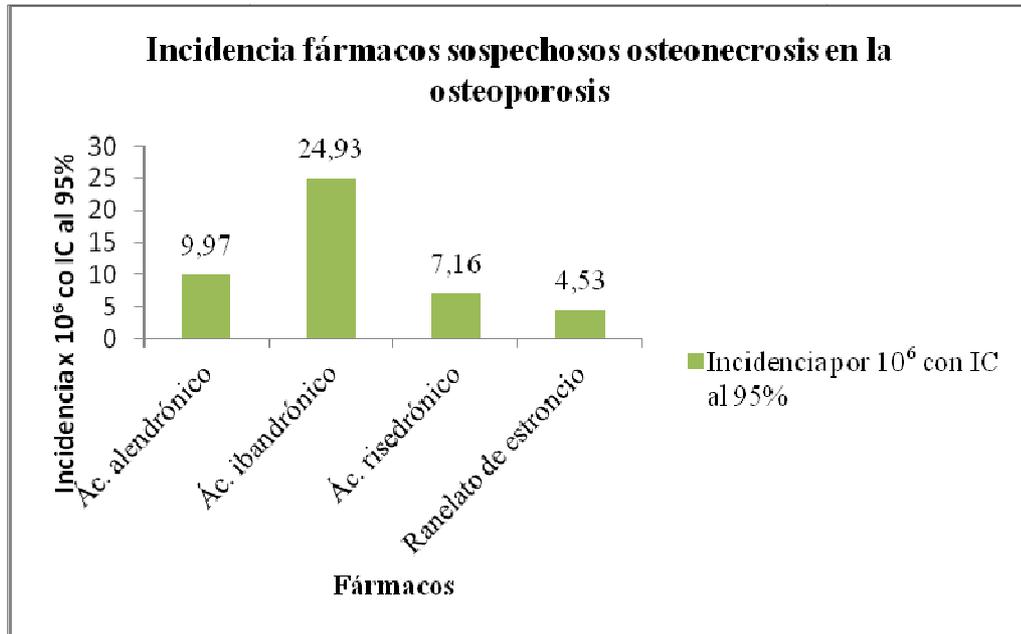


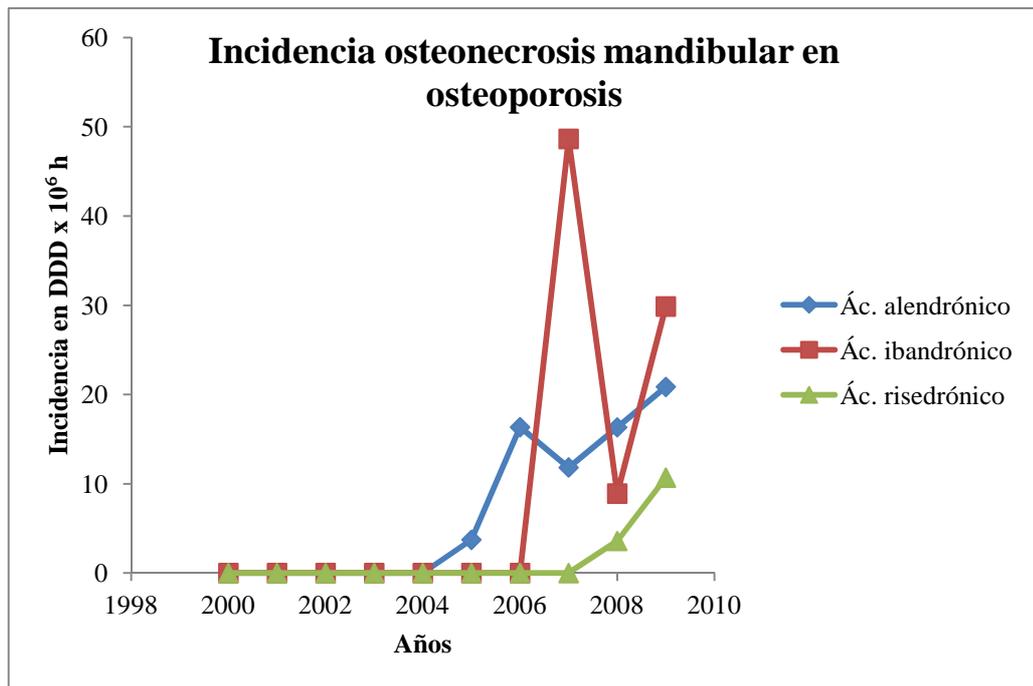
Tabla 21. Incidencia notificada osteonecrosis mandibular en el tratamiento osteoporosis por principios activos y años.

BFF	Año	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10 ⁶ pacientes con IC al 95%
Ác. Alendrónico	2000	27399456	75015,62	-	0(0-49,18)
	2001	30061444	82303,75	-	0(0-44,82)
	2002	50151920	137308,47	-	0(0-26,87)
	2003	75812632	207563,67	-	0(0-17,77)
	2004	88995144	243655,42	-	0(0-15,14)
	2005	97651400	267391,56	1	3,73(0,09-20,84)
	2006	111680912	305765,67	5	16,35(5,31-38,17)
	2007	123506012	338141,03	4	11,83(3,22-30,28)
	2008	134231720	367506,42	6	16,33(5,99-35,54)
	2009	140096628	383563,66	8	20,86(9-41,09)

Osteonecrosis por fármacos: perfil beneficio / riesgo en el uso de bisfosfonatos

Ác.Ibandrónico	2000	-	-	-	-
	2001	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-
	2007	15018390	41118,11	2	48,64(5,88-175,71)
	2008	41040930	112363,94	1	8,9(0,22-49,59)
	2009	61142100	167397,95	5	29,87(9,69-69,71)
Ác.Risedrónico	2000	-	-	-	-
	2001	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-
	2008	101620680	278222,26	1	3,59(0,09-20,03)
	2009	102417844	280404,77	3	10,7(2,21-31,26)
Ranelato estroncio	2000	-	-	-	-
	2001	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-
	2005	1903440	5211,33	-	0(0-707,88)
	2006	13047328	35721,64	-	0(0-103,27)
	2007	21010024	57522,31	-	0(0-64,13)
	2008	21497532	58857,03	1	16,99(0,42-94,67)
	2009	23076480	63179,96	-	0(0-58,39)

Figura 18. Incidencia osteonecrosis mandibular en osteoporosis.



5.1.13. EVOLUCIÓN OSTEONECROSIS MANDIBULAR

El resultado del tratamiento de la osteonecrosis es poco alentador y en la mayor parte de los casos se acaba transformando en un proceso crónico sin una resolución definitiva.

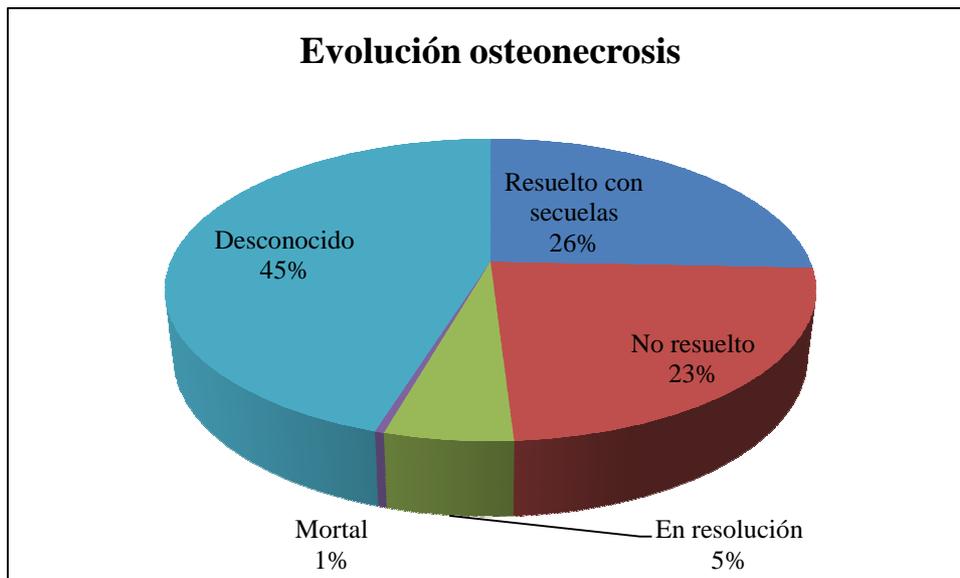
De los casos notificados, el 49,1% de los casos no se había resuelto y gran parte de los casos resueltos iban acompañados de importantes secuelas como una gran destrucción ósea y una cicatrización deficiente como se refleja en la Figura 19 de este apartado.

Hay que tener en cuenta que en la notificación espontánea de reacciones adversas, en la mayoría de los casos no existen datos muy precisos sobre la evolución de los pacientes o ésta es desconocida.

En nuestra muestra hay un porcentaje más elevado de lo habitual de pacientes no recuperados o con secuelas que se especifican en la notificación.

1. Resuelto con secuelas: 67 (25,7%).
2. No recuperado / no resuelto: 61 (23,4%).
3. En recuperación / en resolución: 14 (5,4%).
4. Mortal: 1 (0,4%).
5. Desconocido: 118 (45,2%)

Figura 19. Evolución de los casos notificados por osteonecrosis mandibular.



5.2. DATOS SOBRE CONSUMO DE FÁRMACOS RELACIONADOS CON LAS OSTEONECROSIS.

5.2.1. FÁRMACOS SOSPECHOSOS DE PRODUCIR OSTEONECROSIS.

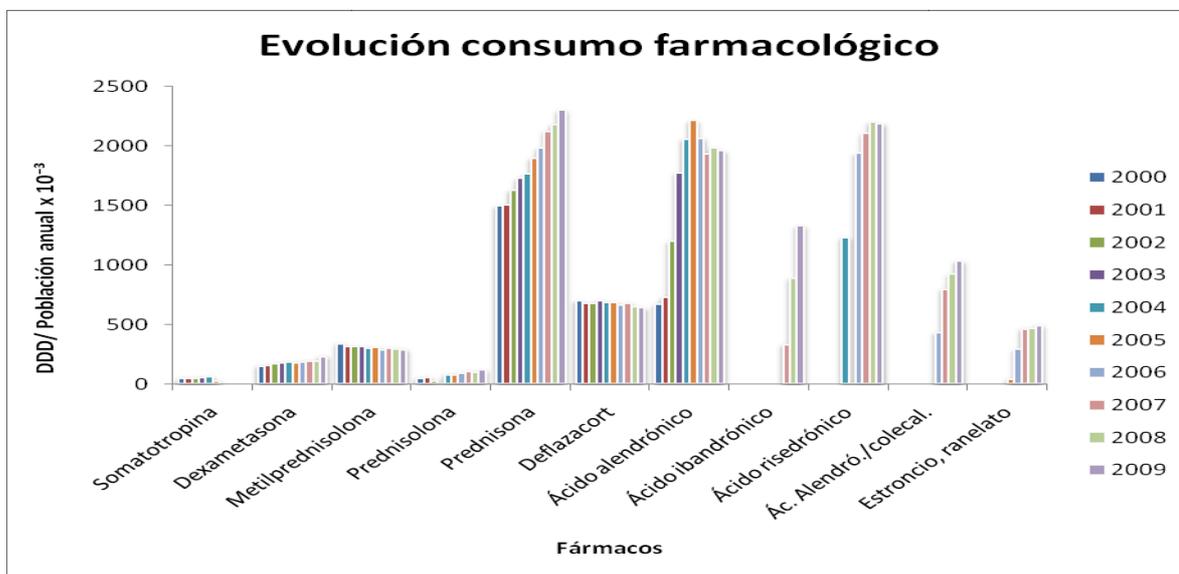
La *prednisona* es el corticoide con mayor consumo en el periodo analizado, donde ha multiplicado su consumo 1,5 veces, mientras que el *ranelato de estroncio* es el bisfosfonato que más ha aumentado su consumo en el mismo periodo multiplicándolo 11,5 veces y el *ácido ibandrónico* ha multiplicado por 4 su consumo, y más en concreto en los tres últimos años analizados. En este periodo, el *ácido alendrónico* en solitario y en su asociación con el *colecalfiferol* también ha multiplicado su consumo más de 4 veces entre los años 2000 y 2009 (Tabla 22).

Mientras que todos los bisfosfonatos han ido incrementando cada año su consumo, algunos corticoides como la metilprednisolona y el deflazacort han disminuido su consumo en el periodo analizado (Figura 20). El consumo poblacional está expresado en dosis diarias definidas (DDD) de cada fármaco entre la población anual española.

Tabla 22. Consumo de fármacos sospechosos de producir osteonecrosis expresados en DDD / Población anual española x 10⁻³ en periodo 2000-2009.

Años	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Somatotropina	51	50	51	58	64	27	-	-	-	-	301
Dexametasona	154	156	171	182	188	179	190	196	194	233	1843
Prednisolona	51	58	30	14	79	79	89	104	98	119	721
Metilprednisolona	340	315	314	315	305	308	289	300	295	290	2845
Prednisona	1499	1508	1630	1729	1766	1901	1986	2125	2182	2302	18637
Deflazacort	701	677	680	703	686	687	664	681	651	641	6772
Ácido alendrónico	676	731	1199	1775	2060	2214	2067	1933	1984	1962	16602
Ácido ibandrónico	-	-	-	-	-	-	-	332	889	1329	2.550
Ácido risedrónico	-	-	-	-	1232	17	1939	2108	2201	2191	9689
Ác. Alendró./colecalf.	-	-	-	-	-	-	431	799	924	1034	3188
Estroncio, ranelato	-	-	-	-	-	43	292	465	466	494	1759

Figura 20. Consumo de fármacos en el periodo 2000-2009 en DDD/Población anual x 10⁻³ en España.



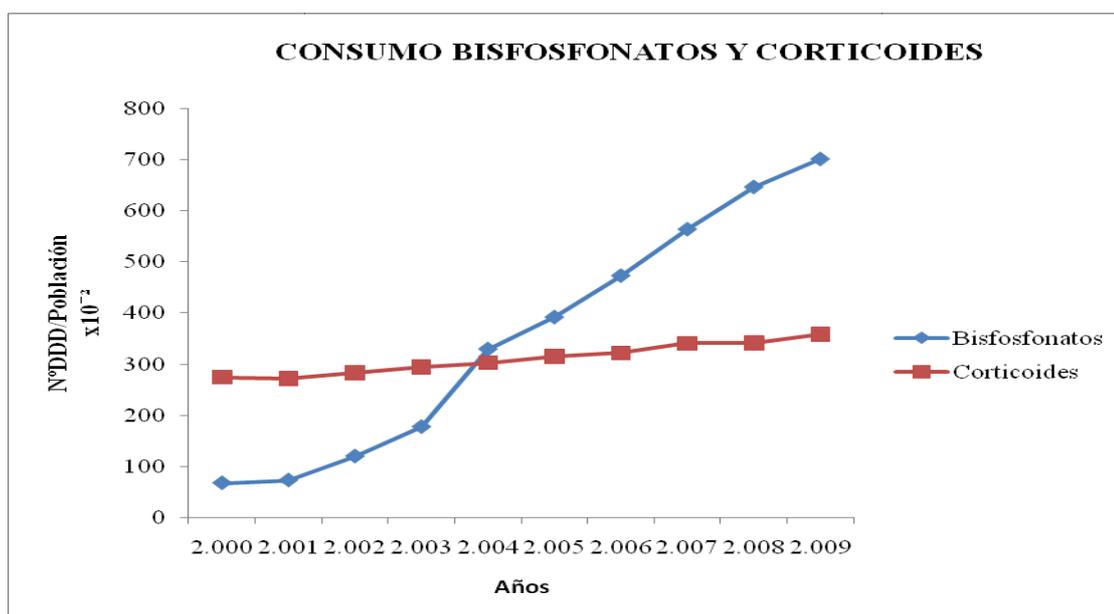
5.2.2. GRUPOS FARMACOLÓGICOS RELACIONADOS CON ESTAS OSTEONECROSIS.

El consumo de *corticoides* ha mantenido un crecimiento medio interanual de un 3,2% de media, mientras que el consumo de *bisfosfonatos* ha experimentado un crecimiento medio interanual de 21,4% de media en el mismo periodo de tiempo analizado. En cifras globales el consumo de *corticoides* entre los años 2000 y 2009 ha incrementado un 30,64%, es decir, se ha multiplicado 1,31 veces su consumo y en el mismo periodo, el consumo global de *bisfosfonatos* se ha incrementado en un 937,13%, es decir, se ha multiplicado 10,37 veces su consumo (Tabla 23). Como puede observarse en la Figura 7, el mayor incremento en el consumo de bisfosfonatos se produjo entre el año 2003 y el 2004 mientras que el incremento en el consumo de corticoides fue menor.

Tabla 23. Consumo bisfosfonatos y corticoides entre 2000-2009 en N°DDD / Población anual española x 10⁻².

Años	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Bisfosfonatos	67,6	73,1	119,9	177,5	329,3	391,8	472,9	563,7	646,4	701,1	3378,9
Corticoides	274,5	271,5	283,3	294,3	302,6	315,5	321,8	340,7	342	358,6	2957,4

Figura 21. Consumo anual de bisfosfonatos y corticoides en N°DDD/Población x 10⁻² en el periodo 2000-2009 en España.



5.2.3. ANÁLISIS DEL CONSUMO DE FÁRMACOS QUE HAN ORIGINADO OSTEONECROSIS.

Los grupos farmacológicos sospechosos de producir osteonecrosis durante su utilización son fundamentalmente la *somatropina*, los *corticoides* y los *bisfosfonatos*. Un efecto secundario en los tratamientos con somatropina es la osteonecrosis de cabeza de fémur y suele darse sobre todo en tratamientos pediátricos con la hormona de crecimiento debido a que en algunos casos el incremento de la mineralización del hueso no va

acompañado de un aumento proporcional en la vascularización. Si a esto se le añade un tratamiento concomitante con corticoides, se incrementa el riesgo de osteonecrosis de cadera en estos pacientes. La introducción de los bisfosfonatos en el mercado se ha producido de forma reciente en comparación con los corticoides con los que ya se tiene una amplia experiencia en su utilización. Como puede observarse en las tablas de consumo adjuntas, el número de DDD dispensadas del bisfosfonato con menor difusión es mayor que el número de DDD de cualquier corticoide comercializado salvo la *prednisona*, y en este caso, el bisfosfonato más difundido como es el *ácido alendrónico* y su asociación con el *colecalfiferol* presenta un consumo superior en 32 millones de DDD en el año 2009 al número de DDD dispensadas de *prednisona*.

Tabla 24. Consumo farmacológico y número de notificaciones por osteonecrosis.

AÑO 2000

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	149.556	2.071.068,50	-
H02AB02 Dexametasona	460.947	6.220.626,92	-
H02AB04 Metilprednisolona	656.305	13.788.933,15	-
H02AB06 Prednisolona	303.302	2.064.131,72	-
H02AB07 Prednisona	1.183.140	60.709.320,00	-
H02AB13 Deflazacort	1.715.501	28.377.257,98	-
M05BA04 Ácido alendrónico	978.552	27.399.456,00	-

AÑO 2001

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	127.836	2.042.096,40	1
H02AB02 Dexametasona	485.915	6.432.459,63	-
H02AB04 Metilprednisolona	583.274	12.961.526,99	-
H02AB06 Prednisolona	349.377	2.378.275,40	-
H02AB07 Prednisona	1.196.731	62.003.835,00	1
H02AB13 Deflazacort	1.694.206	27.858.817,20	1
M05BA04 Ácido alendrónico	1.073.623	30.061.444,00	-

AÑO 2002

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	116.821	2.155.160,40	-
H02AB02 Dexametasona	521.751	7.140.900,76	2
H02AB04 Metilprednisolona	578.041	13.151.518,39	-
H02AB06 Prednisolona	177.464	1.239.168,72	-
H02AB07 Prednisona	1.292.215	68.504.265,00	-
H02AB13 Deflazacort	1.737.829	28.464.100,85	-
M05BA04 Ácido alendrónico	1.791.140	50.151.920,00	-

AÑO 2003

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	136.081	2.488.891,20	-
H02AB02 Dexametasona	563.947	7.775.089,56	-
H02AB04 Metilprednisolona	580.465	13.472.020,09	2
H02AB06 Prednisolona	78.857	590.528,61	-
H02AB07 Prednisona	1.369.542	73.869.015,00	3
H02AB13 Deflazacort	1.835.477	30.033.975,31	-
M05BA04 Ácido alendrónico	2.707.594	75.812.632,00	-

AÑO 2004

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	153.417	2.773.705,70	-
H02AB02 Dexametasona	597.392	8.133.693,57	-
H02AB04 Metilprednisolona	550.342	13.199.870,31	-
H02AB06 Prednisolona	503.296	3.428.462,26	-
H02AB07 Prednisona	1.398.831	76.308.015,00	2
H02AB13 Deflazacort	1.819.599	29.636.631,08	-
M05BA04 Ácido alendrónico	3.178.398	88.995.144,00	-
M05BA07 Ácido risedrónico	1.848.047	53.254.236,00	-

AÑO 2005

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	65.807	1.180.161,70	-
H02AB02 Dexametasona	596.041	7.892.043,58	1
H02AB04 Metilprednisolona	554.444	13.591.838,62	-
H02AB06 Prednisolona	524.414	3.497.941,34	-
H02AB07 Prednisona	1.590.198	83.866.297,50	-
H02AB13 Deflazacort	1.856.372	30.311.510,33	-
M05BA04 Ácido alendrónico	3.487.550	97.651.400,00	1
M05BA07 Ácido risedrónico	2.570.745	73.280.200,00	-
M05BX03 Estroncio, ranelato de	67.980	1.903.440,00	-

AÑO 2006

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	11	204,00	-
H02AB02 Dexametasona	642.564	8.493.103,87	-
H02AB04 Metilprednisolona	506.005	12.925.478,45	-
H02AB06 Prednisolona	596.670	3.979.822,22	2
H02AB07 Prednisona	1.649.629	86.814.105,00	2
H02AB13 Deflazacort	1.831.536	29.685.515,83	1
M05BA04 Ácido alendrónico	3.300.709	92.419.852,00	8
M05BA07 Ácido risedrónico	3.053.031	86.690.268,00	-
M05BB03 Ácido alendrónico y colecalciferol	687.895	19.261.060,00	-
M05BX03 Estroncio, ranelato de	465.976	13.047.328,00	-

AÑO 2007

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	12	168,30	-
H02AB02 Dexametasona	661.507	8.844.759,86	-
H02AB04 Metilprednisolona	518.211	13.576.039,32	1
H02AB06 Prednisolona	707.232	4.717.237,44	-
H02AB07 Prednisona	1.800.850	96.048.352,50	-
H02AB13 Deflazacort	1.893.000	30.806.419,28	-
M05BA04 Ácido alendrónico	3.120.914	87.385.592,00	4
M05BA06 Ácido ibandrónico	500.613	15.018.390,00	2
M05BA07 Ácido risedrónico	3.365.389	95.275.152,00	-
M05BB03 Ácido alendrónico y colecalciferol	1.290.015	36.120.420,00	-
M05BX03 Estroncio, ranelato de	750.358	21.010.024,00	-

AÑO 2008

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H01AC01 Somatotropina	2	30,00	-
H02AB02 Dexametasona	682.008	8.971.942,54	-
H02AB04 Metilprednisolona	506.469	13.605.824,97	-
H02AB06 Prednisolona	680.454	4.538.653,17	-
H02AB07 Prednisona	1.895.613	100.718.175,00	-
H02AB13 Deflazacort	1.858.321	30.047.546,44	-
M05BA04 Ácido alendrónico	3.270.130	91.563.640,00	8
M05BA06 Ácido ibandrónico	1.368.031	41.040.930,00	3
M05BA07 Ácido risedrónico	3.596.305	101.620.680,00	2
M05BB03 Ácido alendrónico y colecalciferol	1.523.860	42.668.080,00	-
M05BX03 Estroncio, ranelato de	767.769	21.497.532,00	1

AÑO 2009

Principio activo	Nº envases	Nº DDD	Notificaciones osteonecrosis
H02AB02 Dexametasona	648.493	10.910.781,59	1
H02AB04 Metilprednisolona	492.729	13.579.593,91	-
H02AB06 Prednisolona	833.938	5.562.366,46	-
H02AB07 Prednisona	2.025.336	107.620.455,00	-
H02AB13 Deflazacort	1.856.097	29.953.086,57	-
M05BA04 Ácido alendrónico	3.277.050	91.757.400,00	11
M05BA06 Ácido ibandrónico	2.038.070	61.142.100,00	9
M05BA07 Ácido risedrónico	3.604.905	102.417.844,00	3
M05BB03 Ácido alendrónico y colecalciferol	1.726.401	48.339.228,00	1
M05BX03 Estroncio, ranelato de	824.160	23.076.480,00	-

5.2.4. EVOLUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE MEDICAMENTOS EN
RELACION CON LAS OSTEONECROSIS.

Como puede observarse en la Tabla 25, los fármacos que de forma global ocasionaron más casos de osteonecrosis por DDD fueron la *prednisolona* y la *dexametasona* seguidos de la *somatropina*. Dentro de los bisfosfonatos, el *ácido alendrónico* es el que mayor proporción de casos de osteonecrosis / DDD presenta. Destacar que es en los últimos cuatro años analizados en donde se concentran la mayor parte de las notificaciones por osteonecrosis / DDD relacionados con los bisfosfonatos donde, como puede observarse en la Figura 22, la tendencia de crecimiento de los casos de osteonecrosis asociados a bisfosfonatos presentan una pendiente de crecimiento más acusada que la que presentan los casos asociados con los corticoides cuya pendiente de crecimiento es más moderada (Figura 23).

Tabla 25. Osteonecrosis por fármacos expresados en Notificaciones / DDD fármacos x 10⁻⁸.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Somatotropina	0	49	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexametasona	-	-	28	-	-	12,7	-	-	-	9,17
Metilprednisolona	-	-	-	14,8	-	-	-	7,37	-	-
Prednisolona	-	-	-	-	-	-	50,3	-	-	-
Prednisona	-	1,61	-	4,06	2,62	-	2,3	-	-	-
Deflazacort	-	-	-	-	-	-	3,37	-	-	-
Ácido alendrónico	-	-	-	-	-	1,02	8,66	4,58	8,74	12
Ácido ibandrónico	-	-	-	-	-	-	-	1,33	7,31	14,7
Ácido risedrónico	-	-	-	-	-	-	-	-	1,97	2,93
Ác. Alendr./colecal.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,07
Estroncio, ranelato	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,65

Figura 22. Notificaciones de osteonecrosis relacionado con el N° DDD de los fármacos x 10⁻⁸ entre 2000-2009 en España.

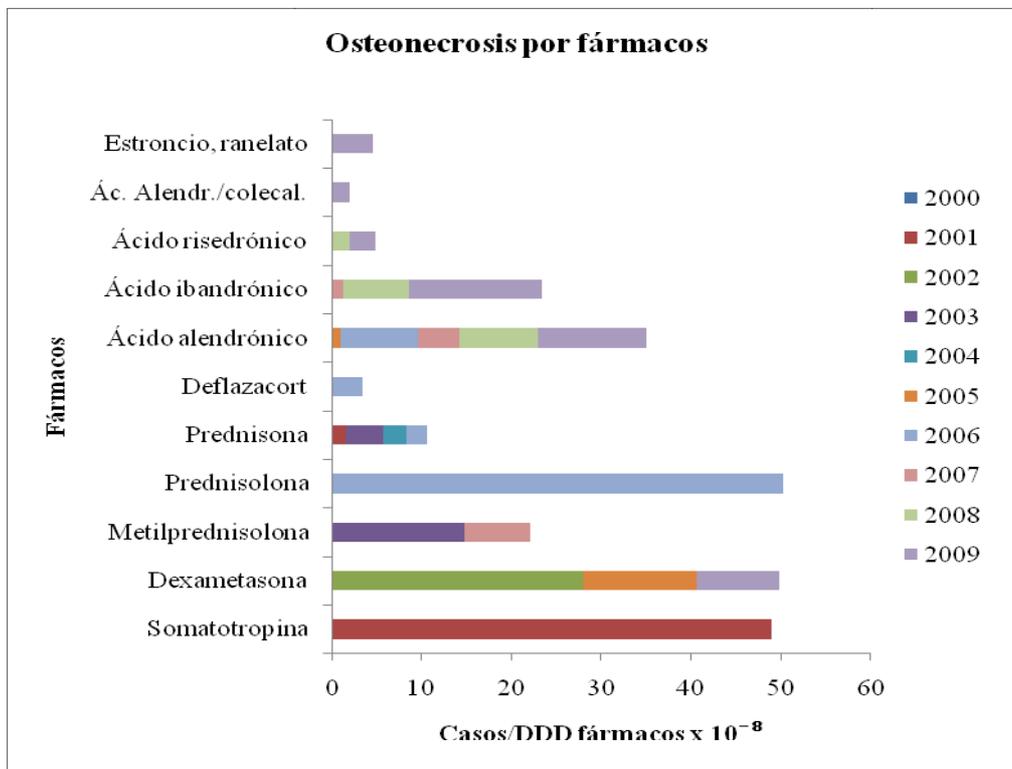
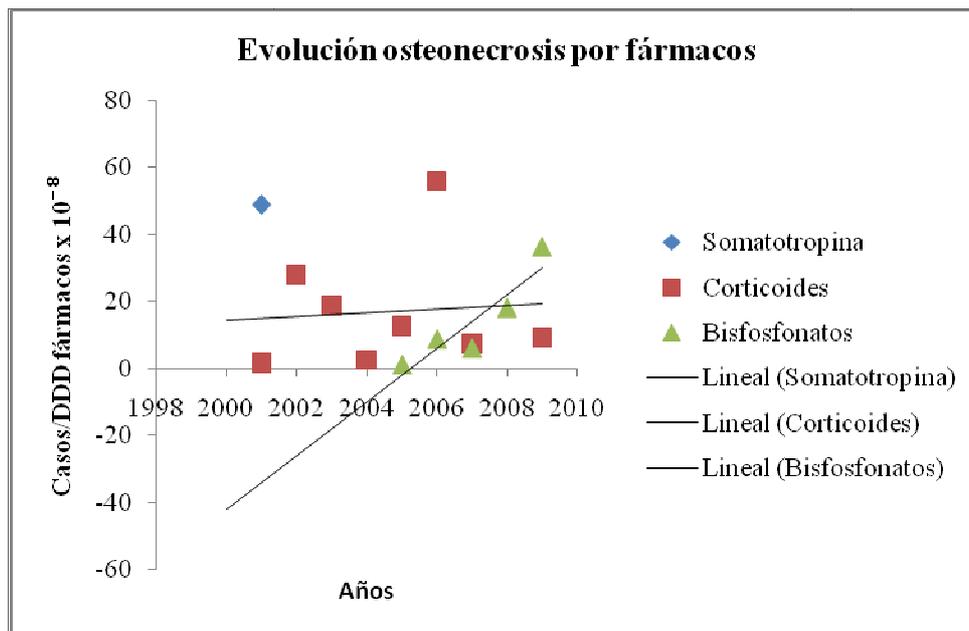


Figura 23. Evolución osteonecrosis por fármacos.



5.2.5. INCIDENCIA NOTIFICADA DE OSTEONECROSIS POR BISFOSFONATOS Y CORTICOIDES.

Para el cálculo de la incidencia notificada de osteonecrosis por bisfosfonatos y corticoides se utilizaron las siguientes herramientas:

La Odds Ratio (OR) calculada a partir de una plantilla de Excel que ofrece un valor de OR, así como su intervalo de confianza e intervalos de confianza para la incidencia asumiendo la distribución de Poisson (para la estimación de las incidencias así como de los intervalos de confianza) obtenidas del apartado “Herramientas de farmacoepidemiología”, incluidas a su vez en el apartado de “Investigación” de la página web del Instituto de Farmacoepidemiología de Castilla-León.

El cálculo de la estimación de la incidencia se realizó aportando a la herramienta informática el número de casos de osteonecrosis notificados de cada principio activo y el número de personas-año que hace referencia al número de pacientes tratados con el principio activo analizado y que se obtiene de dividir el número de DDD consumidas de cada fármaco entre 365,25 (que son los días del año y el 0,25 se añade para compensar los años bisiestos) y automáticamente obtenemos la incidencia notificada por 1000 habitantes y lo multiplicamos por 1000 para trabajar con valores más cómodos de manejar con lo que estamos trabajando con incidencias notificadas por 1000000 de habitantes. Los límites superiores e inferiores de los intervalos de confianza para la incidencia asumiendo la distribución de Poisson, se obtienen con la tabla aportada por la herramienta informática donde tomamos los límites superiores e inferiores de los intervalos de confianza del 95% que corresponden al número de notificaciones por osteonecrosis del fármaco estudiado. Si hay más de 20 casos de osteonecrosis, se realiza la aproximación a la Normal.

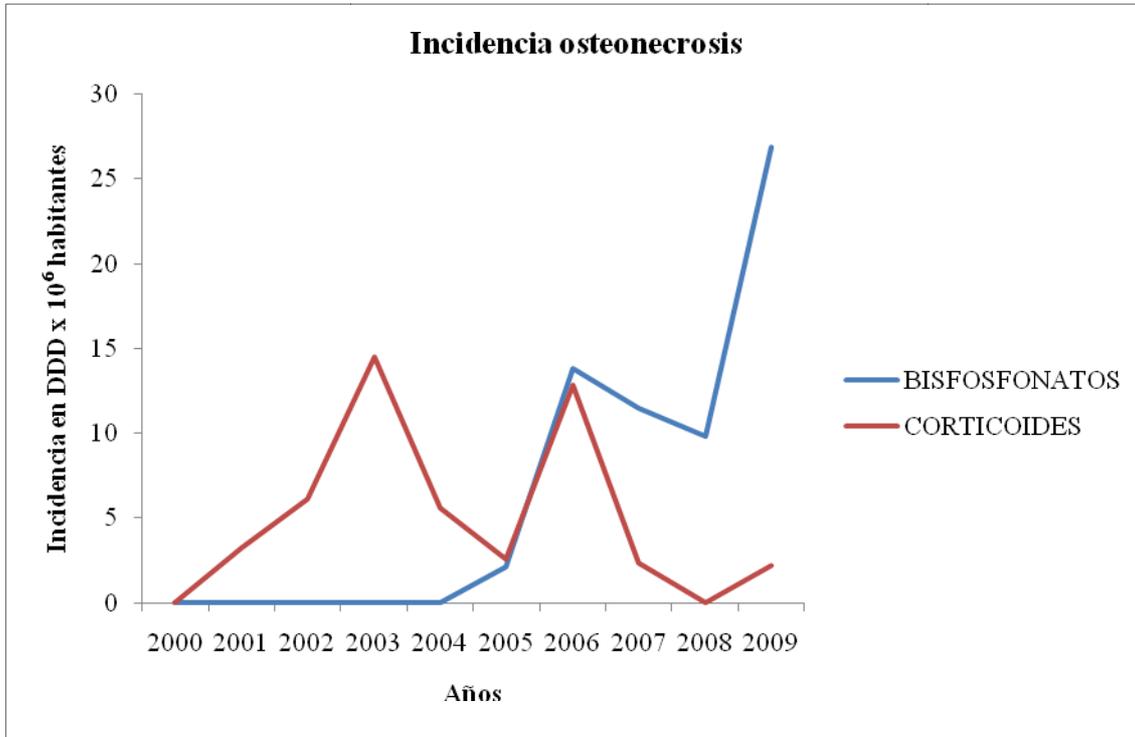
Los *bisfosfonatos* presentan un incremento global de la incidencia de casos de osteonecrosis por 1000000 habitantes en este periodo de un 1171,6%, con un incremento medio interanual de un 174,4%, con un incremento progresivo en el número de notificaciones salvo un ligero descenso en el año 2007. Mientras, los *corticoides*, presentan dos picos de aumento de la incidencia los años 2003 y 2006 de casos de osteonecrosis por 1000000 habitantes, con un descenso progresivo en los últimos años analizados como puede observarse en la Tabla 26 y en la Figura 24.

Los intervalos de confianza determinados para los distintos años analizados de los bisfosfonatos entre los años 2006 y 2009 ambos incluidos, nos permiten concluir que las incidencias son estadísticamente significativas, mientras que en el caso de los corticoides, las incidencias analizadas únicamente son estadísticamente significativas en los años 2003 y 2006 según se puede determinar a través de sus intervalos de confianza como puede observarse en la Tabla 26.

Tabla 26. Incidencia expresada en DDD por 10⁶ pacientes por osteonecrosis entre 2000-2009 en España.

BISFOSFONATOS				
Años	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10⁶ pacientes con IC al 95%
2000	27399455,2	75015,62	-	0(0-49,18)
2001	30061444,7	82303,75	-	0(0-44,82)
2002	50151918,7	137308,47	-	0(0-26,87)
2003	75812630,5	207563,67	-	0(0-17,77)
2004	142249381,1	389457,58	-	0(0-9,47)
2005	172835039,9	473196,55	1	2,11(0,05-11,77)
2006	211418508,5	578832,33	8	13,82(5,97-27,23)
2007	254809576,7	697630,6	6	11,47(3,16-18,72)
2008	298390859,7	816949,65	13	9,79(8,47-27,21)
2009	326733050,7	894546,34	24	26,83(16,09-37,56)
CORTICOIDES				
Años	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10⁶ pacientes con IC al 95%
2000	111160269	304340,23	-	0(0-12,12)
2001	111634915	305639,74	1	3,27(0,08-18,23)
2002	118499953,1	324435,19	2	6,16(0,74-22,27)
2003	125740628,9	344435,19	5	14,52(4,71-33,88)
2004	130706670,2	357855,36	2	5,59(0,68-20,19)
2005	139159632,7	380998,31	1	2,62(0,06-5,57)
2006	141898025,2	388495,62	5	12,86(4,17-30,01)
2007	153992807,8	421609,33	1	2,37(0,06-13,22)
2008	157882143,2	432257,75	-	0(0-8,53)
2009	167626282,7	458935,75	1	2,18(0,05-12,14)

Figura 24. Incidencia expresada en DDD por 10⁶ habitantes por osteonecrosis entre 2001-2009 en España



5.3. DATOS SOBRE FRACTURAS DE CADERA

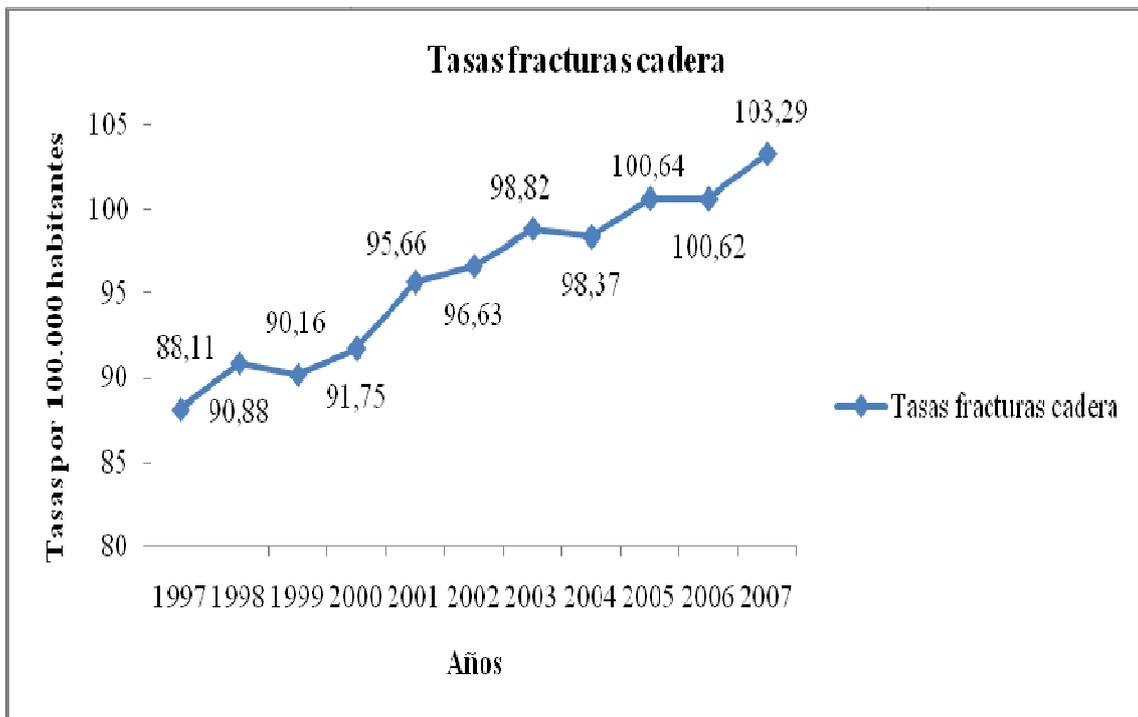
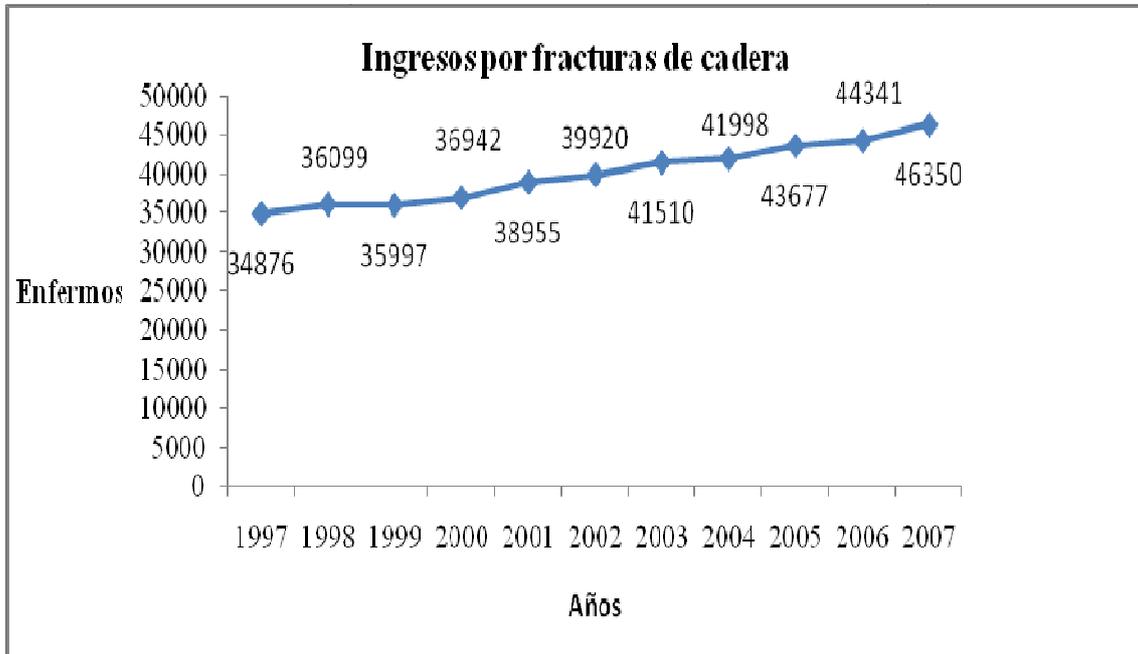
5.3.1. INGRESOS HOSPITALARIOS FRACTURAS DE CADERA.

Datos publicados por el Ministerio de Salud y Política Social, que recogen los datos globales de las fracturas de cadera que han requerido hospitalización en el Sistema Nacional de Salud y la tasa por 1000 habitantes. Se observa que el número bruto de ingresos hospitalarios por fracturas de cadera en el periodo analizado se ha incrementado un 25% aproximadamente, con un incremento medio interanual del 2,6% y la tasa de ingresos por 100000 habitantes ha aumentado un 14,7% de forma global con un crecimiento interanual medio del 1,5%, como puede observarse en la Tabla 27 y Figura 25 de este apartado.

Tabla 27. Número de altas en hospitalización del Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera entre 1997-2008.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Ingresos	34.876	36.099	35.997	36.942	38.955	39.920	41.510	41.998	43.677	44.341	46.350
Tasax10⁵hab.	88,11	90,88	90,16	91,75	95,66	96,63	98,82	98,37	100,64	100,62	103,29

Figura 25. Número de altas en hospitalización del Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera. Periodo 1997-2008 (Méndez, 2010)

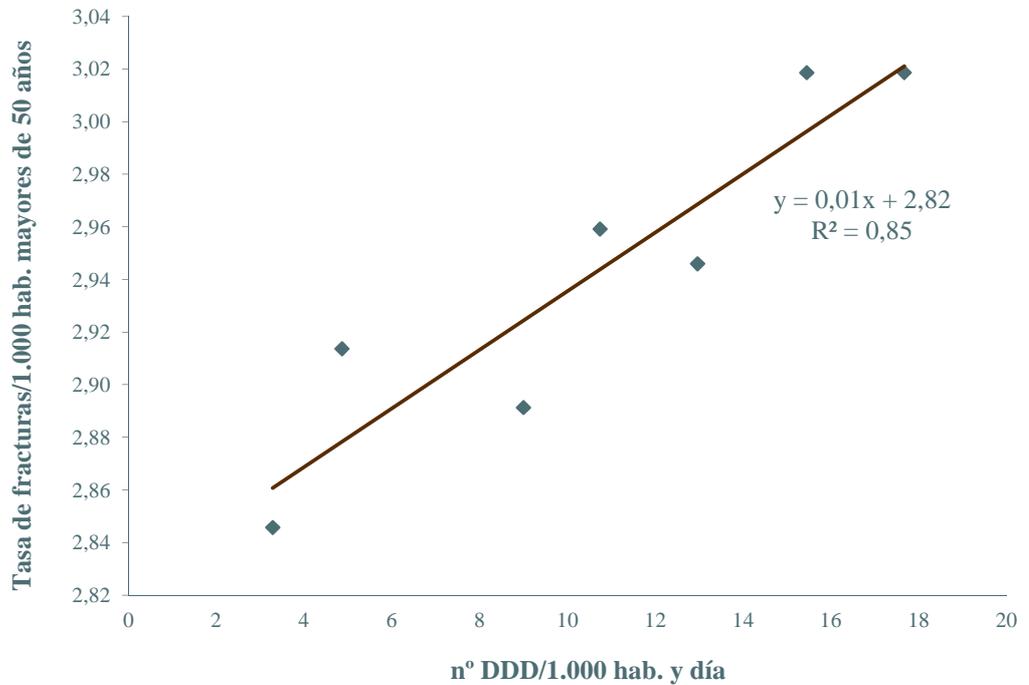


5.3.2. INGRESOS HOSPITALARIOS FRACTURAS DE CADERA POR EDAD Y SEXO.

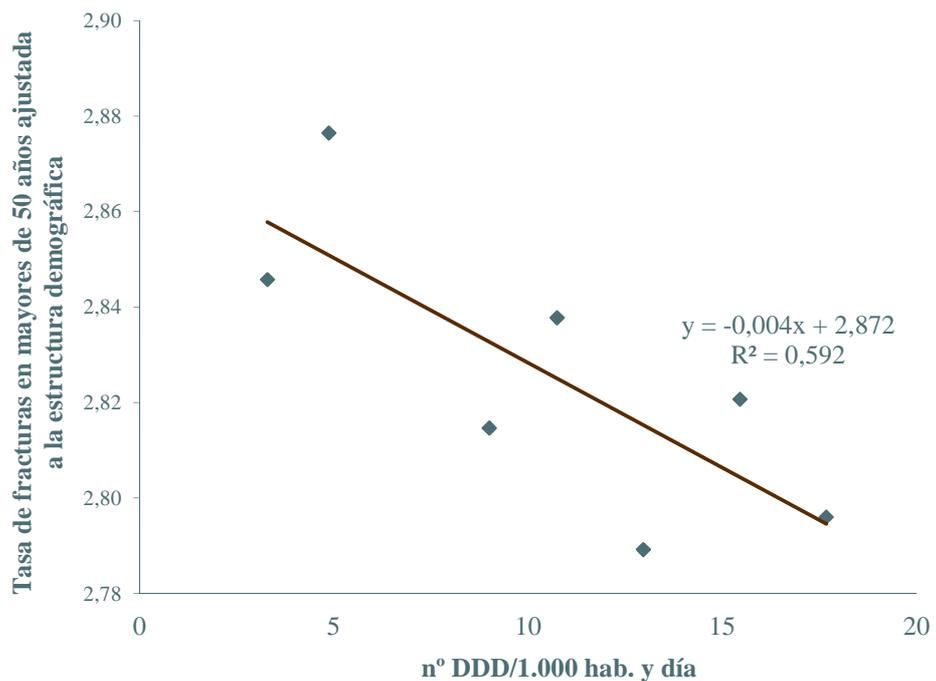
En el año 2008, España tenía 45.593.385 de habitantes. Durante el período 2002-2008, la población mayor de 50 años aumentó un 12,4% (mujeres, 11,8%; hombres, 13,0%) y los mayores de 80 años, un 28,8%. Del 2002 al 2008, el consumo de bisfosfonatos en España aumentó de 3,28 a 17.66 DDD/1000 habitantes por día. Mientras tanto, el número de fracturas de cadera pasó de 39.920 a 47.308. En el mismo período, la tasa de bruta de fracturas de cadera aumentó de 2,85 a 3,02 casos por 1.000 habitantes en mayores de 50 años (figura 26a); Sin embargo, cuando se calcularon las tasas de estandarización por edad, la tasa disminuyó de 2,85 a 2,79 por 1.000 habitantes en mayores de 50 años (Fig. 26b).

Figura 26. Relación entre las tasas de fractura de cadera (por 1.000 personas) en la población española mayor de 50 años (2002–2008); y el número total anual de recetas (DDD/1000 hab. día) para uso de bifosfonatos.

26 a) Tasas brutas (p = 0.00338; R² = 0,85)



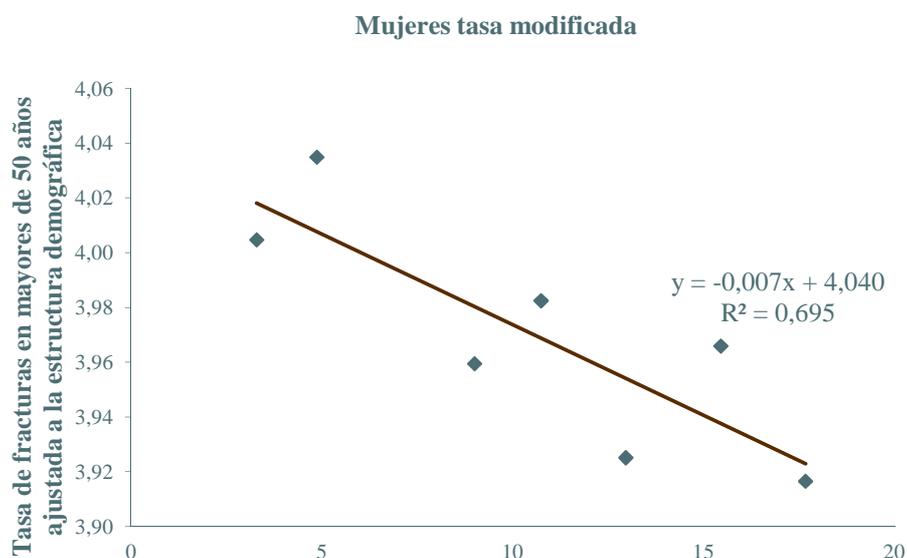
26 b) Tasas estandarizadas (p = 0.038; R² = 0,59).



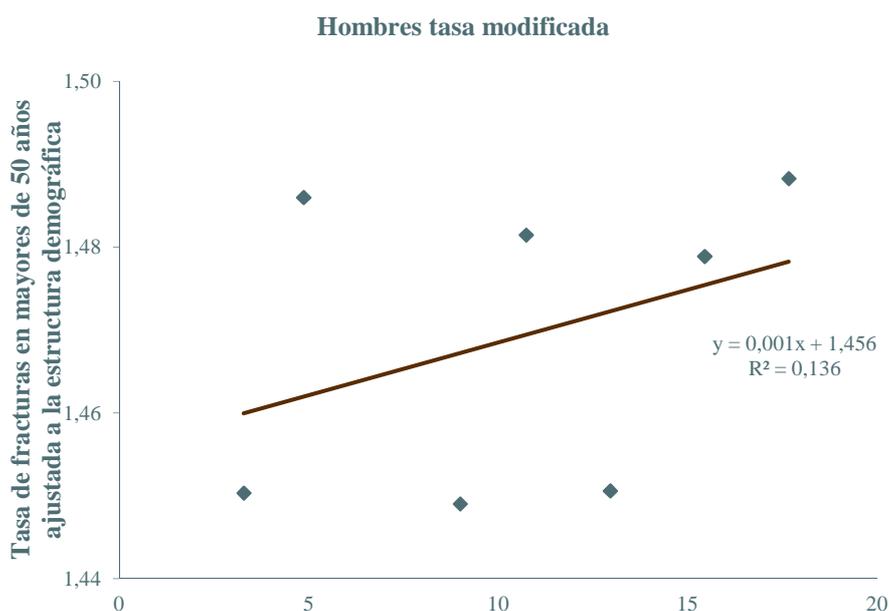
Cuando se analiza por sexo, la tasa estandarizada aumentó ligeramente de 1,45 a 1,48 casos por 1.000 habitantes en mayores de 50 años en los hombres (Fig. 27a), mientras que se redujo significativamente de 4.00 a 3.91 casos por 1.000 habitantes en mayores de 50 años en las mujeres (Fig. 27b).

Figura 27. Relación entre las tasas de fractura de cadera estandarizadas por edad (por 1.000 personas) en la población española mayor de 50 años (2002–2008); y el número total anual de recetas (DDD/1000 hab. día) para uso de bisfosfonatos.

27 a) Mujeres (p = 0.0198; R² = 0,70);



27 b) Hombres (p = 0.416; R²=0,14)



El número total de fracturas de cadera por 1000 habitantes entre hombres y mujeres entre los años 2002 y 2009 ha experimentado un crecimiento global del 9,1%, pero si desglosamos las fracturas de cadera por intervalos, se observa que en todos los intervalos se ha producido un descenso en el número de fracturas de cadera salvo en el grupo de personas de 95 años o más, lo cual puede achacarse a que precisamente en este grupo es en el que se producen mayor número de fracturas de cadera hasta tal punto que puede llevarnos a enmascarar los resultados del resto de los grupos de edad. Si prescindieramos del grupo de 95 años o más, se podría concluir que de forma global se ha producido un descenso global en el número de fracturas de cadera en el periodo de tiempo analizado, como puede observarse en la Tabla 28 y Figura 28 de este apartado. En el periodo analizado, el crecimiento diferencial medio interanual global de la población conjunta de hombres y mujeres del periodo analizado es del 1,3%.

Si desglosamos estos datos por sexos, en el caso de las *mujeres* sucede lo mismo que en análisis conjunto de las fracturas de hombres y mujeres por 1000 habitantes, es decir, el número global de fracturas, sin tener en cuenta los intervalos de edad, se pone de manifiesto un incremento de las fracturas de cadera en mujeres en el periodo de tiempo analizado de un 7,4%, pero al ser el intervalo de edad de 95 años o más el que mayor número de fracturas sufre, se acaba enmascarando el hecho de que en el resto de los intervalos analizados, el número de fracturas de cadera ha disminuido como se refleja en la Tabla 29 y Figura 29 de este apartado mientras que el crecimiento medio interanual global del periodo analizado es del 1%.

En el caso de los *hombres*, partimos de que el número de fracturas de cadera es mucho menor que entre las mujeres y los datos presentan una menor homogeneidad que entre las mujeres, es decir, de forma global se produce un incremento global en el periodo analizado de fracturas de cadera por 1000 habitantes de un 16,5%, siendo mayor que en las mujeres, y por tramos de edad, entre los 80 y los 89 años es el intervalo de mayor incremento en el número de fracturas y en los mayores de 95 años también se produce un incremento pero menor que en el tramo anterior comprendido entre los 80 y los 89 años, como vemos en la Tabla 30 y Figura 30 de este apartado. El crecimiento medio interanual del periodo analizado es del 2,7%.

El número de fracturas de media en el periodo analizado entre los hombres es de 2,97 fracturas por 1000 habitantes y de 7,46 fracturas por 1000 habitantes entre las mujeres,

lo cual supone un 151,2% mayor entre las mujeres, con lo cual los datos de los hombres tienen un peso mucho menor en el análisis conjunto de los datos de ambos sexos.

Cuando en las Tablas 28, 29 y 30 aparecen crecimientos negativos, hace referencia a que en el periodo estudiado, se produjo un descenso en el número de fracturas.

Tabla 28. Hospitalizaciones del Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera por intervalos de edad y sexo (2002-2009).

HOMBRES Y MUJERES								
Población total								
	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95 ó más	Total
2002	2048567	1849949	1436323	895632	480771	191974	47490	6.950.706
2003	1998947	1885490	1473165	948070	488397	200046	49805	7.043.920
2004	1957977	1911244	1511804	1000248	502119	207796	52620	7.143.808
2005	1902018	1934139	1547556	1050410	523074	215370	55824	7.228.391
2006	1856765	1939064	1588507	1093080	552735	219811	58493	7.308.455
2007	1850603	1921239	1627491	1133681	588434	224971	60998	7.407.417
2008	1898150	1878485	1661718	1164951	623542	230034	63428	7.520.308
2009	1942790	1840012	1685795	1197568	658846	237223	66700	7.628.934
Fracturas de cadera								
2002	1.900	3.942	7.001	9.091	8.473	4.866	1.301	36.574
2003	1.926	4.047	7.224	9.587	8.848	5.051	1.419	38.102
2004	1.729	3.844	7.362	9.909	8.939	5.226	1.491	38.500
2005	1.693	3.877	7.367	10.814	9.354	5.493	1.597	40.195
2006	1.598	3.799	7.247	10.974	9.951	5.634	1.659	40.862
2007	1.515	3.823	7.594	11.368	10.726	5.741	1.820	42.587
2008	1.591	3.582	7.600	11.606	11.357	5.921	1.937	43.594
2009	1.655	3.329	7.462	11.694	11.691	6.013	1.945	43.789
Fracturas de cadera por 1000 habitantes								
2002	0,93	2,13	4,87	10,15	17,62	25,35	27,40	5,26
2003	0,96	2,15	4,90	10,11	18,12	25,25	28,49	5,41
2004	0,88	2,01	4,87	9,91	17,80	25,15	28,34	5,39
2005	0,89	2,00	4,76	10,30	17,88	25,50	28,61	5,56
2006	0,86	1,96	4,56	10,04	18,00	25,63	28,36	5,59
2007	0,82	1,99	4,67	10,03	18,23	25,52	29,84	5,75
2008	0,84	1,91	4,57	9,96	18,21	25,74	30,54	5,80
2009	0,85	1,81	4,43	9,76	17,74	25,35	29,16	5,74
CDMI¹	-1,20%	-2,20%	-1,30%	-1%	0,10%	0%	1%	1,3%
CDG²	-8,60%	-15,02%	-9,03%	-3,84%	0,68%	0%	6,42%	9,1%

¹ Crecimiento Diferencial Medio Interanual (CDMI).

² Crecimiento Diferencial Global (CDG).

Figura 28. Hospitalizaciones del Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera por intervalos de edad en la población global (2002-2009).



Tabla 29. Hospitalizaciones de mujeres en el Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera por intervalos de edad en mujeres (2002-2009).

MUJERES								
Población total								
	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95 ó más	Total
2002	1093107	1022395	837581	565450	327768	137499	35632	4019432
2003	1066991	1040304	857339	593854	332854	143673	37352	4072367
2004	1045057	1052496	878099	621921	341592	149576	39492	4128233
2005	1013413	1063874	896380	649889	353968	155393	41956	4174873
2006	987139	1065477	917654	673291	371512	158733	43999	4217805
2007	981231	1054757	937434	696055	392149	162573	45960	4270159
2008	1003665	1030886	954907	714212	412492	166099	47865	4330126
2009	1025217	1009198	966315	733033	433167	170926	50337	4388193
Fracturas de cadera								
2002	1.245	2.856	5.322	7.263	6.910	3.945	1.043	28.584
2003	1.274	2.925	5.511	7.571	7.140	4.087	1.140	29.648
2004	1.169	2.789	5.616	7.704	7.234	4.250	1.197	29.959
2005	1.111	2.726	5.599	8.450	7.558	4.448	1.294	31.186
2006	1.024	2.676	5.545	8.556	7.965	4.590	1.330	31.686
2007	967	2.753	5.720	8.804	8.533	4.660	1.456	32.893
2008	1.004	2.517	5.706	8.889	8.947	4.807	1.592	33.462
2009	1.020	2.394	5.593	8.933	9.118	4.895	1.572	33.525
Fracturas de cadera por 1000 habitantes								
2002	1,14	2,79	6,35	12,84	21,08	28,69	29,27	7,11
2003	1,19	2,81	6,43	12,75	21,45	28,45	30,52	7,28
2004	1,12	2,65	6,40	12,39	21,18	28,41	30,31	7,26
2005	1,10	2,56	6,25	13,00	21,35	28,62	30,84	7,47
2006	1,04	2,51	6,04	12,71	21,44	28,92	30,23	7,51
2007	0,99	2,61	6,10	12,65	21,76	28,66	31,68	7,70
2008	1,00	2,44	5,98	12,45	21,69	28,94	33,26	7,73
2009	0,99	2,37	5,79	12,19	21,05	28,64	31,23	7,64
CDMI ¹	-1,90%	-2,20%	-1,30%	-0,80%	0%	0%	1%	1%
CDG ²	-13,16%	-15,05%	-8,82%	-5%	-0,14%	0%	7%	7,4%

Figura 29. Hospitalizaciones de mujeres en el Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera por intervalos de edad (2002-2009).

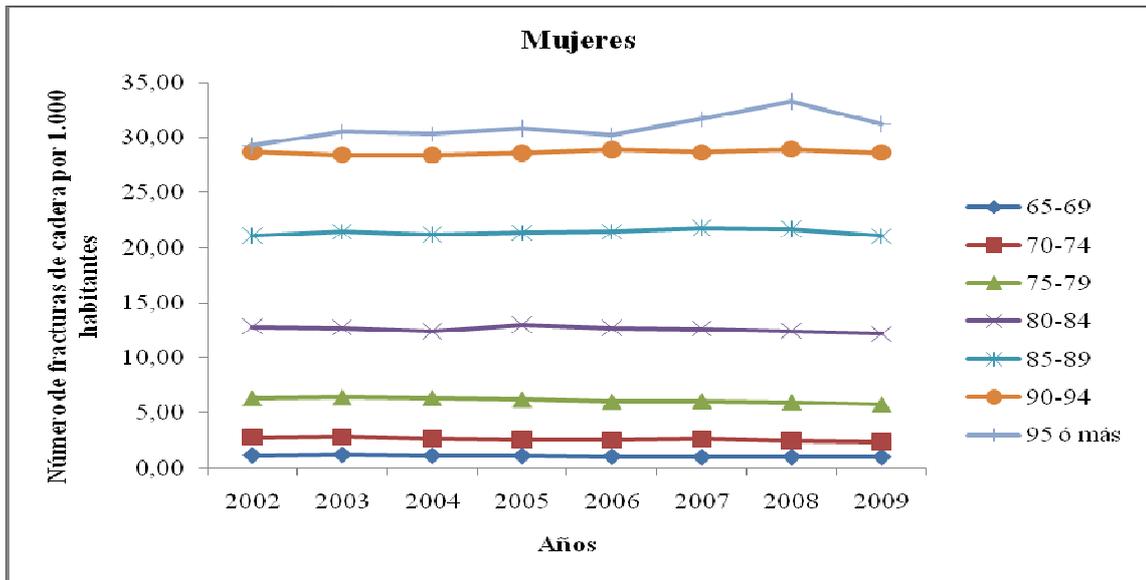
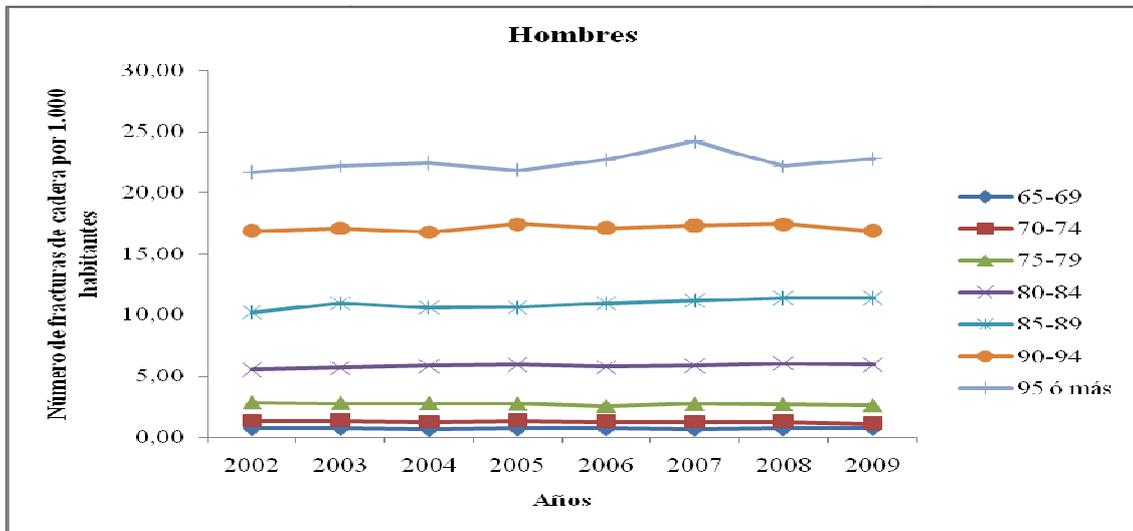


Tabla 30. Hospitalizaciones de mujeres en el Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera por intervalos de edad en hombres (2002-2009).

HOMBRES								
Población total								
	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95 ó más	Total
2002	955460	827554	598742	330182	153003	54475	11858	2931274
2003	931956	845186	615826	354216	155543	56373	12453	2971553
2004	912920	858748	633705	378327	160527	58220	13128	3015575
2005	888605	870265	651176	400521	169106	59977	13868	3053518
2006	869626	873587	670853	419789	181223	61078	14494	3090650
2007	869372	866482	690057	437626	196285	62398	15038	3137258
2008	894485	847599	706811	450739	211050	63935	15563	3190182
2009	917573	830814	719480	464535	225679	66297	16363	3240741
Fracturas de cadera								
2002	653	1.085	1.678	1.823	1.560	920	257	7976
2003	650	1.122	1.710	2.007	1.702	962	276	8429
2004	557	1.055	1.746	2.201	1.703	976	294	8532
2005	582	1.151	1.768	2.364	1.796	1.045	303	9009
2006	574	1.123	1.702	2.415	1.986	1.044	329	9173
2007	548	1.070	1.872	2.564	2.193	1.081	364	9692
2008	587	1.064	1.894	2.717	2.409	1.114	345	10130
2009	635	935	1.869	2.761	2.573	1.118	373	10264
Fracturas de cadera por 1000 habitantes								
2002	0,68	1,31	2,80	5,52	10,20	16,89	21,67	2,72
2003	0,70	1,33	2,78	5,67	10,94	17,06	22,16	2,84
2004	0,61	1,23	2,76	5,82	10,61	16,76	22,39	2,83
2005	0,65	1,32	2,72	5,90	10,62	17,42	21,85	2,95
2006	0,66	1,29	2,54	5,75	10,96	17,09	22,70	2,97
2007	0,63	1,23	2,71	5,86	11,17	17,32	24,21	3,09
2008	0,66	1,26	2,68	6,03	11,41	17,42	22,17	3,17
2009	0,69	1,13	2,60	5,94	11,40	16,86	22,80	3,17
CDMI¹	-0,20%	-1,90%	-0,80%	1,10%	2%	0%	0,8%	2,7%
CDG²	1,47%	-13,74%	-7,14%	7,61%	11,76%	-0,18%	5,21%	16,54%

Figura 30. Hospitalizaciones de hombres en el Sistema Nacional de Salud por fractura de cadera por intervalos de edad (2002-2009).



5.4. DATOS SOBRE COSTE ECONÓMICO

5.4.1. COSTE ECONÓMICO GRUPOS FARMACOLÓGICOS SOSPECHOSOS

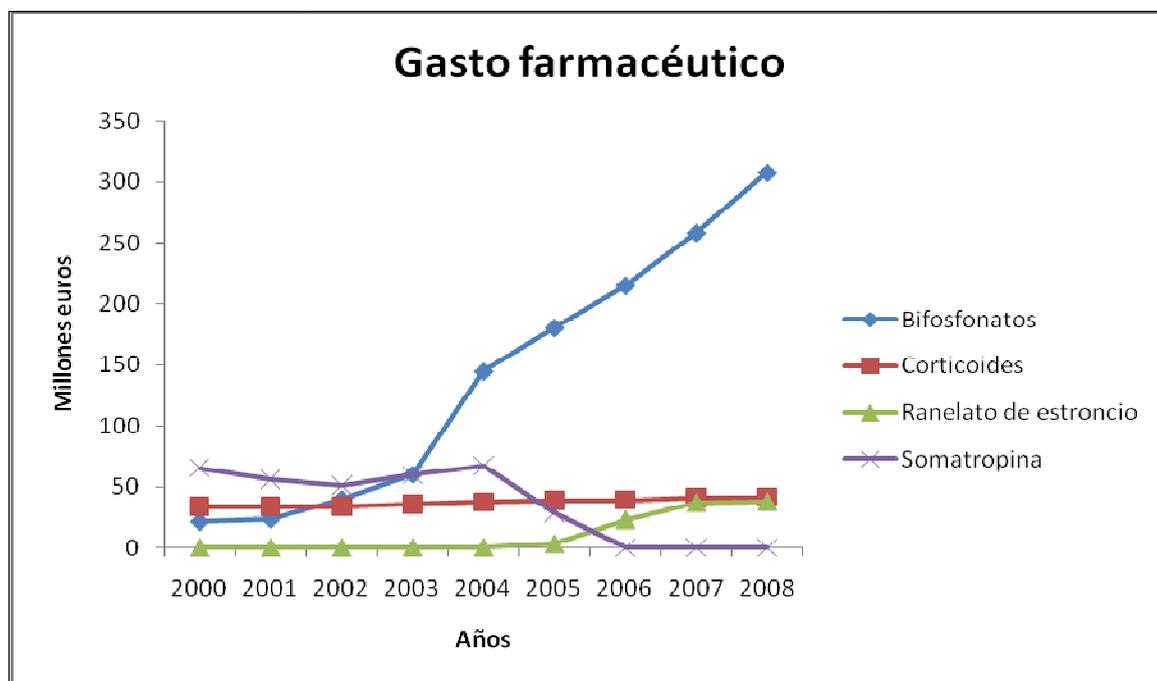
OSTEONECROSIS.

Durante el periodo analizado, el gasto económico en *bisfosfonatos* se ha incrementado en 1440,2%, con un incremento medio interanual de 30,9% mientras que, en el mismo periodo de tiempo, el gasto económico en *corticoides* se ha incrementado en un 22,6% con un incremento medio interanual del 2,3%. El *ranelato de estroncio* ha incrementado su consumo desde su comercialización un 1133,3% con un incremento medio interanual del 166,9% como se refleja en la Tabla 31 y la Figura 31 de este apartado.

Tabla 31. Coste económico grupos farmacológicos sospechosos de osteonecrosis en millones de euros (2000-2009).

Años	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Bisfosfonatos	21,9	24	40,1	60,6	144,9	180,7	215,4	258,5	307,8	337,3
Corticoides	34	34	34,0	35,7	37,5	38,7	39,4	41,2	41,4	41,7
Ranelato de estroncio	-	-	-	-	-	3,30	23	37	37,9	40,7
Somatropina	65,7	56,1	51,3	59,7	67,4	28,9	0,005	0,005	8E-04	-

Figura 31. Coste económico de grupos farmacológicos sospechosos de osteonecrosis en España (2000-2009).



5.4.2. COSTE ECONÓMICO GRUPOS FARMACOLÓGICOS SOSPECHOSOS

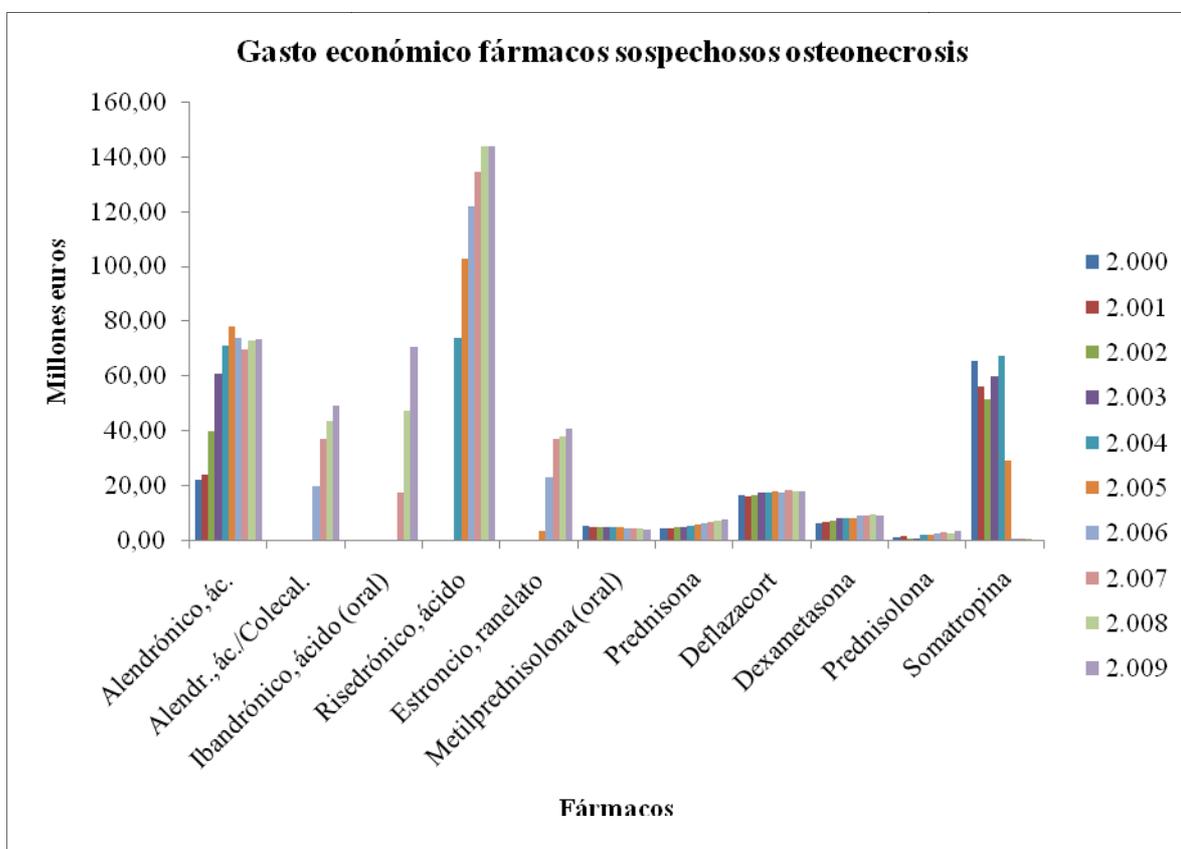
OSTEONECROSIS.

En el periodo analizado el fármaco que ha experimentado un mayor incremento porcentual en su consumo es el *ranelato de estroncio* con un incremento global del 1133,3% y un crecimiento medio interanual del 167%, seguido del *ácido alendrónico* y su asociación con *colecalfiferol* con un 459,8% de incremento diferencial global y con un crecimiento medio interanual del 22,6% y el *ácido ibandrónico* con un incremento global del 308,1% y un incremento medio interanual del 111,4%. Mientras que entre los corticoides, la *prednisolona* presenta un incremento global del 200% y un crecimiento medio interanual del 16,6% seguido de la *prednisona* con un incremento global del 72,1% y un crecimiento medio interanual del 6,2% como se describe en la Tabla 32 y Figura 32 de este apartado.

Tabla 32. Coste económico de fármacos sospechosos de producir osteonecrosis en millones de euros en España (2000-2009).

Años	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Alendrónico, ác.	21,90	24,00	40,00	60,60	71,10	78,00	73,80	69,80	73,10	73,30
Alendr., ác./Colecal.	-	-	-	-	-	-	19,60	36,80	43,50	49,30
Ibandrónico, ácido (oral)	-	-	-	-	-	-	-	17,30	47,40	70,60
Risedrónico, ácido	-	-	-	-	73,80	102,70	122,00	134,40	143,70	144,00
Estroncio, ranelato	-	-	-	-	-	3,30	23,00	37,00	38,00	40,70
Metilprednisolona (oral)	5,50	5,00	4,90	4,90	4,60	4,70	4,30	4,40	4,30	4,10
Prednisona	4,30	4,40	4,70	5,00	5,10	5,80	6,10	7	7,00	7,40
Deflazacort	16,50	16,20	16,70	17,60	17,50	17,80	17,60	18	17,90	17,80
Dexametasona	6,40	6,80	7,30	7,90	8,30	8,30	9,00	9,20	9,50	9,10
Prednisolona	1	1	1	-	2	2	2	3	3	3
Somatropina	65,70	56,10	51,30	59,70	67,40	28,90	0,005	0,005	8E-04	-

Figura 32. Coste económico en millones de euros de fármacos sospechosos de producir osteonecrosis en España (2000-2009).



5.4.3. GASTO HOSPITALIZACIÓN FRACTURAS CADERA.

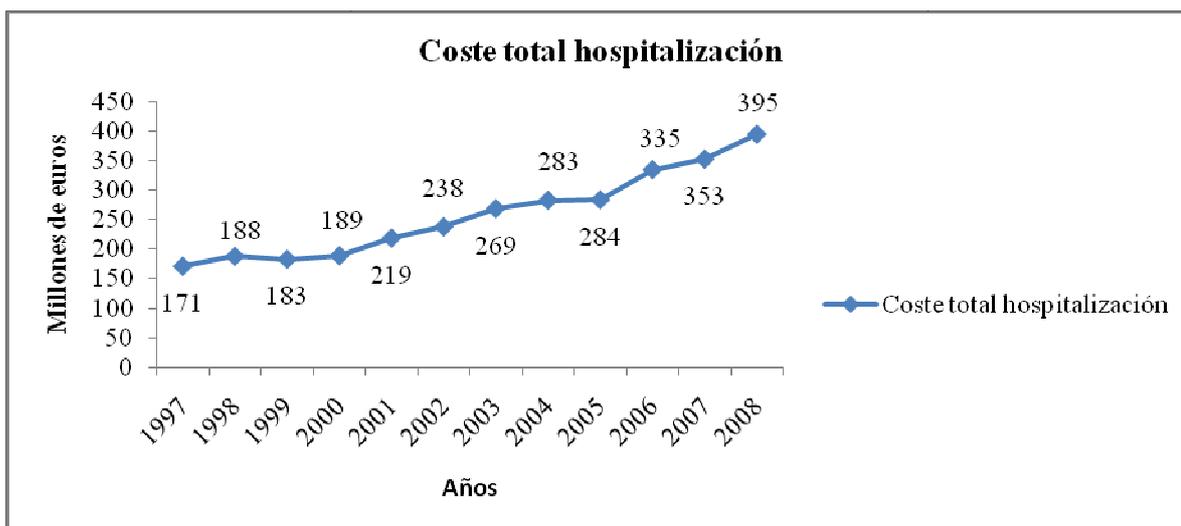
Los datos han sido publicados por el Ministerio de Salud y Política Social y son relativos a los gastos económicos por ingresos en hospitales pertenecientes al Sistema Nacional de Salud entre los años 1997 y 2008 por fracturas de cadera tanto el coste total como el coste medio por paciente expresados en millones de euros en el caso de los costes totales (1) y en euros (2) en el caso del coste medio por paciente hospitalizado.

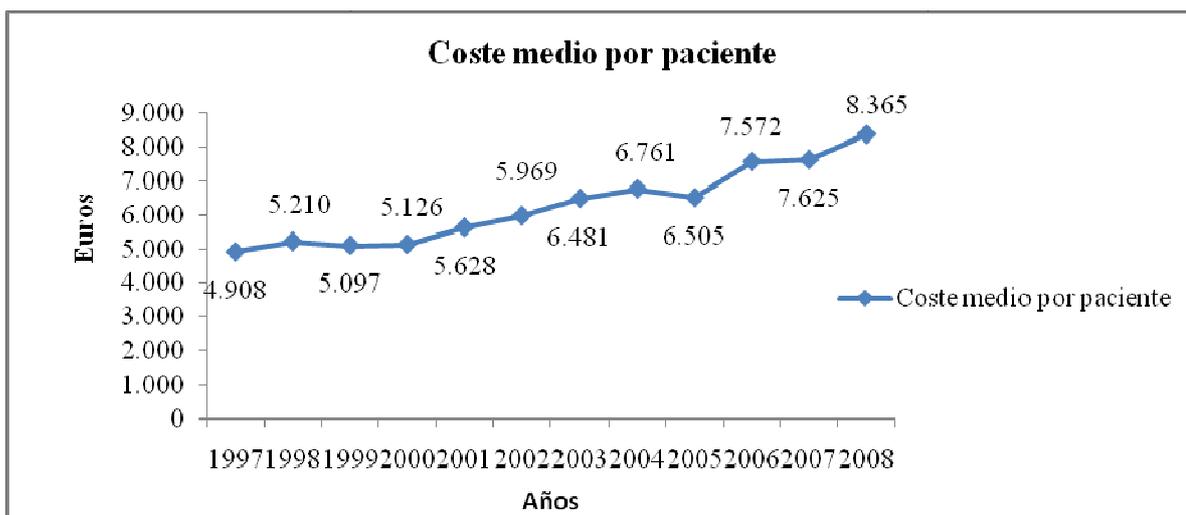
El coste total por ingresos hospitalarios por fracturas de cadera ha experimentado un incremento global de 131% en el periodo analizado con un incremento medio interanual del 8,1%, mientras que el coste medio por paciente ha experimentado un crecimiento global de 70,4% con un crecimiento medio interanual del 5,1% como puede observarse en la Tabla 33 y en la Figura 33 de este apartado.

Tabla 33. Coste de hospitalización por fracturas de cadera por osteoporosis en el Sistema Nacional de Salud en el periodo comprendido entre el año 1997 y el año 2008.

Años	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Coste total1	171	188	183	189	219	238	269	283	284	335	353	395
Coste medio2	4.908	5.210	5.097	5.126	5.628	5.969	6.481	6.761	6.505	7.572	7.625	8.365

Figura 33. Coste de hospitalización por fracturas de cadera en hospitales del Sistema Nacional de Salud (Méndez, 2010)





Suponiendo un efecto beneficioso de los bisfosfonatos en la prevención de las fracturas de cadera y con nuestros datos actuales, serían necesarias 83.082 DDD de bisfosfonatos para evitar una fractura de cadera solo un año o, igualmente, tratar continuamente a 228 personas al año. Teniendo en cuenta que el coste promedio de estos fármacos fue 0.919 € por día en 2008, el coste para evitar una fractura de cadera total sería 76.352 €; los costes sanitarios directos del tratamiento de una fractura de cadera, calculado por el Instituto Nacional de la Seguridad Social Española, alcanzaron los 7.713 €, los costes indirectos derivados del creciente consumo de especialidades genéricas y, el coste derivado de los efectos adversos de los bisfosfonatos (osteonecrosis), deben también tenerse en cuenta.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Osteonecrosis producidas por fármacos: corticoesteroides y bisfosfonatos

El número de notificaciones de casos de osteonecrosis sospechosas de haber sido producidas por fármacos, recogidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia entre los años 1990 y 2009 (base de datos FEDRA) es de 322, siendo el total de notificaciones recibidas en el mismo periodo de tiempo de 131.248, por lo cual el porcentaje de notificaciones por osteonecrosis es del 0,24%.

A la luz de estos datos podemos concluir que la osteonecrosis tiene una notificación baja y, quizá, una incidencia real también baja, aunque su importancia estriba en que es una reacción adversa grave, que puede dejar secuelas que limitan seriamente la calidad de vida de los pacientes. Además, es un efecto adverso potencialmente evitable en muchos casos.

Sin embargo, si en vez de analizar todo el periodo estudiado tenemos en cuenta que el número de notificaciones recibidas por osteonecrosis entre el año 1990 y el año 2000 fue de 19, esto supone tan solo un 0,03% del total de notificaciones recibidas en ese mismo periodo de tiempo (53.785 notificaciones), mientras que entre los años 2001 y 2009, el número de notificaciones por osteonecrosis fue de 303, lo cual representa el 0,4% de las notificaciones recogidas entre estos años (77.463 notificaciones). Se produjo, por tanto, un incremento en estos 10 últimos años de un 1.233,3%. Además, en los últimos 5 años analizados, se acumulan el 80,1% del total de notificaciones recibidas por osteonecrosis. En conclusión, hasta el año 2000 la osteonecrosis tenía una notificación todavía menor de la que observamos si analizamos el conjunto del periodo estudiado, de tal modo que en los últimos diez años estudiados se ha producido un incremento notable en la notificación de este posible efecto adverso.

¿A qué se ha debido este aumento en las notificaciones de osteonecrosis producidas por fármacos? Dado que sólo dos grupos farmacológicos (corticoesteroides y bisfosfonatos) son sospechosos, casi en exclusividad, de haber producido las osteonecrosis notificadas y que hasta el año 2000 la mayoría de los casos han sido atribuidos a los corticoesteroides, cabe deducir que dicho incremento se ha debido al uso creciente de

los bisfosfonatos, siendo este grupo de fármacos el principal responsable en la actualidad del riesgo de osteonecrosis medicamentosa.

En el análisis de las notificaciones por osteonecrosis, hay otros fármacos (antirretrovirales (efavirenz / emtricitabina, indinavir), antineoplásicos (ciclofosfamida), antiinflamatorios (mesazalina), anticuerpos monoclonales (infiximab), antidiabéticos (metformina hidrocloreuro), somatropina (hormona del crecimiento sintética)) sospechosos de producir osteonecrosis sin que se conozca su mecanismo de acción , salvo en el caso de la somatropina en que se asocia al rápido crecimiento óseo, que puede llegar a interrumpir la vascularización ósea, dando lugar a la osteonecrosis.

La osteonecrosis asociada a los corticoides puede presentarse, según la literatura, entre el 8% y el 10% de los pacientes en tratamiento con estos fármacos (Vreden S, 1991). En el análisis de nuestros resultados, la notificación está entre 3,27 (notificación mínima) y 14,52 (notificación máxima) por 10⁶ pacientes con IC al 95%. Nuestros datos apuntan a una notificación baja: esto puede deberse a que los datos de incidencia publicados por Vreden S en 1991 no sean correctos o debido a que los efectos adversos menos graves y más conocidos de los fármacos tienden a notificarse menos de una forma selectivamente positiva de tal manera que así se preserva el valor de la notificación espontánea para la detección de señal de efectos adversos menos conocidos o de reciente aparición. (Álvarez Requejo A, 1998). Hay que tener en cuenta que los datos de consumo de corticoides analizados son los de los corticoesteroides administrados de forma ambulatoria y no se recogen los administrados a nivel hospitalario.

Hay que tener en cuenta que las primeras notificaciones por osteonecrosis asociadas a bisfosfonatos se recogieron en la literatura en el año 2003 (Marx, 2005), y este hecho coincide con que después de este año se notificaron los primeros casos de osteonecrosis por bisfosfonatos por vía oral en nuestro país (en 2005), ya que es lógico pensar que desde ese momento comenzó a establecerse la asociación entre la osteonecrosis y el consumo de bisfosfonatos; de tal forma que el notable incremento en el número de notificaciones por osteonecrosis pudo deberse al llamado efecto “bola de nieve” que se define como un aumento en la tasa de notificaciones cuando se informa de una reacción

adversa concreta a un fármaco, cuando anteriormente no se había asociado a dicho fármaco (Morris JA, 1989).

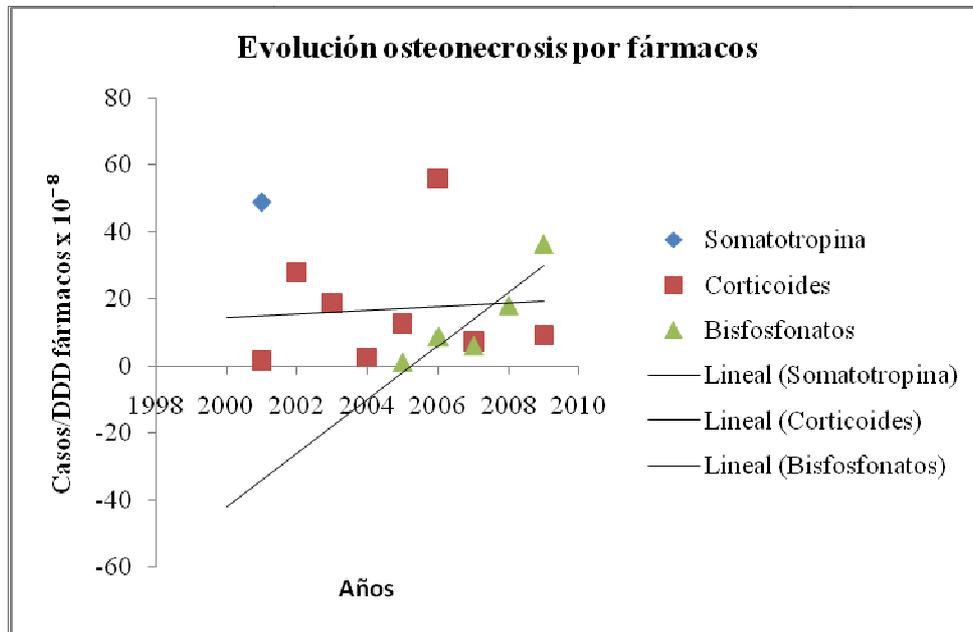
Entre el periodo 2000 - 2004 y el periodo 2005 – 2009, las notificaciones por osteonecrosis asociadas al tratamiento con corticoesteroides experimentó un descenso de un 20% mientras que el consumo en DDD entre los años 2000 y 2009 aumentó un 50,8% y entre los años 2005 y 2009 el incremento en el consumo de corticoesteroides fue de un 20,4%.

En el caso de los bisfosfonatos, entre los años 2000 y 2003 no se produjeron notificaciones por osteonecrosis asociadas al consumo de bisfosfonatos y en el periodo 2004 y 2009 se produjo un incremento del 2300% en el número de notificaciones referidas a casos de osteonecrosis asociadas al consumo de bisfosfonatos. El consumo de bisfosfonatos en DDD en el periodo 2000 - 2009 experimentó un incremento del 1092,5% mientras que entre los años 2004 y 2009, el incremento fue del 89%.

Este aumento tan notable en el consumo de bisfosfonatos entre los años 2000 y 2004 (año en el que aparece la primera notificación por osteonecrosis por bisfosfonatos por vía intravenosa), que fue del 391%, pudo deberse al efecto de novedad terapéutica que aparentemente supuso la introducción en el mercado de unos medicamentos como los bisfosfonatos, que fueron presentados como el tratamiento más efectivo existente hasta la fecha en la prevención de una “patología” tan común como es la osteoporosis entre la población general. Desde la primera notificación por osteonecrosis por bisfosfonatos por vía oral en el año 2005 hasta el año 2009, el incremento en el consumo de bisfosfonatos fue del 113%, lejos del incremento de consumo experimentado entre 2000 y 2004, y que pudo originar a su vez, al menos en parte, el incremento de un 2300% de las notificaciones por osteonecrosis realizadas entre 2004 y 2009. (Martín Arias LH, 2011).

Como puede observarse en la Figura 34, la evolución de la curva de la osteonecrosis por bisfosfonatos es claramente ascendente, aunque no puede determinarse a ciencia cierta si ha seguido aumentando la incidencia en estos años posteriores al último estudiado (2009) y si lo seguirá haciendo en el futuro, debido al incremento en el uso de estos fármacos y a su efecto acumulativo en el hueso.

Figura 34. Evolución osteonecrosis por fármacos. (Martín Arias LH, 2011).



Por el contrario, como se observa también en la Fig. 4 la evolución de la osteonecrosis por corticoides ha sido lineal y prácticamente paralela al eje de abscisas, con lo cual cabe deducir que no ha habido cambios en la incidencia notificada de estas reacciones adversas, cuando han sido relacionadas con los corticoesteroides, cuyo uso tampoco se ha incrementado en la medida en que lo ha hecho el de bisfosfonatos.

En resumen, hay dos tipos de riesgos de osteonecrosis asociada a fármacos, en función de que esta patología sea producida por corticoesteroides o bisfosfonatos, que pueden y deben diferenciarse en función de sus características etiológicas, clínicas y epidemiológicas, por lo cual son dos problemas distintos, desde el punto de vista sanitario, que conviene distinguir entre sí.

Como ya se ha señalado en la introducción, la osteonecrosis asociada con la ingesta de corticoesteroides se produce fundamentalmente sobre hueso trabecular o esponjoso (vértebras, costillas, cadera), mientras que la osteonecrosis asociada a bisfosfonatos se produce principalmente en hueso compacto (mandíbula) (Vreden S, 1991). Los osteoclastos no presentan receptores para los corticoesteroides, con lo que no ven

alterada su función, sin embargo, los corticoesteroides a nivel medular actúan estimulando la producción de precursores de los osteoclastos lo cual dificulta su adhesión a las superficies óseas y favorece su apoptosis.

El mecanismo de acción de los bisfosfonatos es distinto del mecanismo de acción de los corticosteroides. Mientras que los corticoesteroides actúan sobre los precursores de los osteoclastos a nivel medular como hemos visto anteriormente, los bisfosfonatos se unen inicialmente al hueso y se liberan cuando el hueso donde se depositan es reabsorbido, lo que explicaría su larga vida media. Esta liberación es multifásica y en el caso del alendronato, es de hasta 10,5 años. Esta circunstancia explicaría su acción persistente a largo plazo en el hueso.

Los bisfosfonatos inhiben la reabsorción ósea disminuyendo la actividad reabsortiva de los osteoclastos, promoviendo su apoptosis, evitando su formación a partir de precursores hematopoyéticos. Los bisfosfonatos ejercen también alguna acción sobre los osteoblastos, todavía no totalmente aclarada, disminuyendo la apoptosis y estimulando la secreción de inhibidores del reclutamiento de los osteoclastos. También se ha descrito un efecto antiangiogénico de los bisfosfonatos mediante la inhibición de las células endoteliales, disminuyendo su proliferación e induciendo su apoptosis y favoreciendo la aparición de osteonecrosis, siendo en la región mandibular, debido a que se trata de hueso compacto y con menor vascularización, la zona de principalmente asentamiento de las misma (Ponte-Fernández N, 2006).

En la inspección oral del hueso con osteonecrosis mandibular de los pacientes tratados con bisfosfonatos encontramos un hueso viejo, con osteonas acelulares y con un comportamiento metabólico totalmente alterado. Con traumas mínimos el mucoperiostio de revestimiento se rompe y deja expuesto el hueso necrótico el cual se infecta fácilmente y en este caso estamos enfrentados a una osteomielitis mandibular (Ing-Lorenzini, 2009).

Como conclusión, establecida la diferencia entre los dos tipos de osteonecrosis, y en función de los datos obtenidos en nuestra búsqueda en la base de datos FEDRA, cabe señalar la mayor importancia cualitativa de los bisfosfonatos, frente a todos los demás fármacos sospechosos, en la etiología medicamentosa de la osteonecrosis. Los fármacos sospechosos de ocasionar la osteonecrosis son sobre todo dos: los bisfosfonatos en el 87,8% de los casos recogidos en nuestra muestra (incluido un caso asociado al ranelato

de estroncio, porque aunque por su estructura química no pertenece a la familia de los bisfosfonatos, clínicamente se comporta como uno más de la familia) y los corticoesteroides, que sólo se asocian a osteonecrosis en un 9% de los casos.

6.2. Riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos

Teniendo en cuenta lo señalado en el apartado anterior a partir de ahora, y dada su mayor importancia epidemiológica y de salud pública, nos vamos a centrar en la discusión del riesgo de osteonecrosis por bisfosfonatos exclusivamente, dejando de lado los casos notificados atribuidos a corticoesteroides y otros fármacos, diferentes a los bisfosfonatos.

Además, de nuestros datos se desprende que el 81% del total de notificaciones por osteonecrosis recibidas se localizaron en la región maxilomandibular, y el 19% en otras localizaciones. En consonancia con lo anteriormente señalado, el 80,4% del total de notificaciones por osteonecrosis recibidas, fueron por osteonecrosis asociadas con la ingesta de bisfosfonatos, localizadas en la región maxilomandibular mientras que las notificaciones por osteonecrosis mandibular por fármacos distintos de los bisfosfonatos representan el 0,6% de las 322 notificaciones por osteonecrosis analizadas.

La proporción de osteonecrosis mandibular asociada a bisfosfonatos es del 91,5%, frente a las osteonecrosis por bisfosfonatos en localizaciones no mandibulares que es el 5,1%, mientras que las osteonecrosis mandibulares por fármacos distintos de los bisfosfonatos son el 5,1% de las notificaciones y las osteonecrosis no mandibulares por fármacos distintos de los bisfosfonatos, son el 94,9% de las notificaciones. (Martín Arias LH, 2011).

Por tanto, el riesgo notificado de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con *bisfosfonatos* frente a las osteonecrosis en otras localizaciones por bisfosfonatos, expresado en forma de OR, presentan una relación a favor de la osteonecrosis mandibular ocasionada por los *bisfosfonatos* que es estadísticamente significativa. En consecuencia se puede sugerir que la toma de bisfosfonatos conlleva un riesgo mayor de aparición de osteonecrosis mandibular, frente a otros tipos de osteonecrosis, como puede observarse en el bloque 5.1.7 del apartado Resultados, visto anteriormente.

Por otro lado, la osteonecrosis presente en pacientes tratados con bisfosfonatos se ha demostrado que es tiempo – dosis dependiente. Se han notificado casos de pacientes que

desarrollan la necrosis a los 4 meses de iniciado su tratamiento (Silvestre-Donat, 2008). Durante el primer año de tratamiento, la incidencia de la necrosis es baja, se ha notificado del 1,5%, pero a los 3 años, la incidencia aumenta al 7,5% y últimamente se ha notificado de hasta el 10% (Escobar López EA, 2007). Aproximadamente en el 31% de los casos notificados, la osteonecrosis mandibular fue asintomática y su diagnóstico se realizó de manera accidental durante el examen de la cavidad oral. La incidencia de osteonecrosis puede ser del 1-12% con los bisfosfonatos intravenosos y menor con los orales ya que se emplean en dosis menores. La aparición de estos efectos con los bisfosfonatos orales puede ser tan solo cuestión de tiempo al señalar que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada, así que la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos (Ruggiero, 2009).

Los *bisfosfonatos orales* son menos potentes que los *bisfosfonatos intravenosos* y la incidencia de complicaciones es menor (riesgo estimado de osteonecrosis de 0.01-0.04 %), mientras que el tiempo de latencia hasta la aparición de los efectos adversos es mayor (3 años) y el curso evolutivo de las lesiones es menos agresivo (Marx, 2005). En el análisis de nuestros datos, la incidencia media de osteonecrosis asociada al consumo de bisfosfonatos por vía oral (no están recogidos los datos de consumo de los bisfosfonatos administrados de forma hospitalaria), está entre 2,11 por 10⁶ pacientes con IC al 95% que va de 0,08 a 18,23 en el año 2005 y la incidencia de 26,83 por 10⁶ pacientes con IC al 95% que va de 16,09 a 37,56 en el año 2009.

Los *bisfosfonatos intravenosos* (ver Tabla 34) tienen mayor riesgo de osteonecrosis por su estructura química, sin embargo en los *bisfosfonatos orales*, lo que aumenta el riesgo es la duración de la terapia. Puesto que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a *bisfosfonatos orales* (Bilezikian, 2006).

La osteonecrosis mandibular asociada a la administración de bisfosfonatos intravenosos a dosis elevadas en procesos oncológicos, presenta incidencias del orden del 1% al 12%, mientras que para los *bisfosfonatos orales*, se ha comunicado que la incidencia puede ser de menos de un caso por 10000 a 100.000 personas-año de exposición. Otros estudios señalan incidencias inferiores al 0,1%. (Pelayo, 2004).

La duración de una terapia continua de *bisfosfonatos orales* (más de 3 años) significa un aumento del riesgo (Mareque, 2007). Desde el año 2000 su uso ha aumentado de una manera constante, sobre todo en mujeres post- menopáusicas, de las cuales muchas ya se han excedido del umbral de los tres años y seguirán tomándola por varios años más.

Tabla 34. Potencia, contenido en nitrógeno y vía de administración de los bisfosfonatos (Cardona Tortajada, 2009).

BISFOSFONATO	NITROGENADO	VÍA ADMINIST.	POTENCIA
Etidronato	No	Oral	1
Clodronato	No	Oral	10
Tiludronato	No	Oral	50
Alendronato	Sí	Oral	1.000
Risedronato	Sí	Oral	1.000
Ibandronato	Sí	Oral/i.v.	1.000
Pamidronato	Sí	i.v.	1.000-5.000
Zoledronato	Sí	i.v.	>10.000

Las dosis intravenosas empleadas para tratar el cáncer, que pueden ser 10 veces superiores a las dosis utilizadas para tratar la osteoporosis, están relacionadas con una mayor incidencia de osteonecrosis. Estas dosis más altas se asocian a casos más graves, debidos tanto a las mayores dosis del fármaco como al aumento de la biodisponibilidad a través de la dosificación intravenosa (Bagan, 2005). Menos del 1% de la dosis de un *bisfosfonato oral* es absorbida por el tracto gastrointestinal y está biodisponible para incorporarse en la matriz ósea, mientras que más del 50% de la dosis en un *bisfosfonato intravenoso* está biodisponible para su incorporación a esta matriz.

En nuestro estudio hemos analizado 52 notificaciones de osteonecrosis tras la administración de *bisfosfonatos orales*, y el tiempo medio de latencia que transcurre entre que se inicia la ingesta de los bisfosfonatos hasta que aparece la osteonecrosis es de 33,23 meses de media; mientras que en la literatura, la media es de 36 meses

(Mareque, 2007)). La aparición de estos efectos con los *bisfosfonatos orales* puede ser tan sólo cuestión de tiempo, puesto que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada y, por lo tanto, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos (Ruggiero, 2004).

Los *bisfosfonatos endovenosos* son mucho más potentes, la 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 tratar, pese a ser un fármaco administrado a más 190 millones de personas en el mundo (AAOMS, 2006). En nuestro análisis, de las 185 notificaciones de osteonecrosis por *bisfosfonatos intravenosos* el tiempo medio que transcurre entre el inicio de la administración de los bisfosfonatos por vía intravenosa y la aparición de la osteonecrosis, es de una media de 25,90 meses; mientras que en la literatura la media es de 10 meses (Mareque, 2007).

El análisis de nuestros datos determina que el número de notificaciones por osteonecrosis en relación con la vía de administración, es 2,3 veces superior en la vía intravenosa que en la administración por vía oral.

Tabla 35. Principales diferencias entre las osteonecrosis por aminobisfosfonatos orales e intravenosos (Junquera LM, 2008).

	BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS	BISFOSFONATOS ORALES
Incidencia	Relativamente frecuente: 0,8-12%	Muy infrecuente: 0,01- 0,04%
Tiempo de administración	Corto: 9,3- 14,1 meses	Largo: 3,3-10,2 años
Localización	Mandíbula / maxilar superior / ambos Sectores posteriores	Mayoritariamente en mandíbula Sectores posteriores
Tamaño de exposición	Habitualmente mayor tamaño	Menor tamaño
Antecedente intervención odontológica	70% de los casos	50% de los casos

La osteonecrosis suele presentarse en pacientes que han tomado *bisfosfonatos orales* durante más de 3 años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2

años). En cambio, el tiempo de utilización de los pacientes con osteonecrosis en relación con los *bisfosfonatos intravenosos* puede ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato) (Junquera LM, 2008).

Los efectos de los *bisfosfonatos intravenosos* sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento, 12 años en el caso del ácido zoledrónico (Calvo, 2009). En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la osteonecrosis (Vargas, 2009).

En conclusión, y como norma general, habría que tener en cuenta en el uso de los bisfosfonatos, sus posibles efectos adversos potencialmente graves, especialmente la aparición de osteonecrosis mandibulares en aquellas personas en tratamiento con bisfosfonatos que tienen que someterse a tratamiento quirúrgico en la región maxilomandibular. La población española presenta una elevada prevalencia de patología odontoestomatológica susceptible en muchos casos de necesitar tratamiento quirúrgico lo cual aumenta el riesgo de producirse una osteonecrosis que se asocian a tratamientos prolongados y de difícil resolución.

6.3. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos y tratamiento de la osteoporosis.

La proporción de osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos frente a la osteonecrosis no mandibular por bisfosfonatos a favor de la primera es de 95,74 con una OR de 90 y un intervalo de confianza al 95% de 6,62 a 1222,99 lo cual es estadísticamente significativo. Por lo cual, y como ya hemos apuntado con anterioridad, el mayor riesgo notificado en relación con la osteonecrosis y el uso de bisfosfonatos es el de que esta se produzca a nivel mandibular.

Sin embargo, hay que valorar en cada caso el riesgo de osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos según la patología que se haya pretendido tratar en el paciente y evaluar, en función de la gravedad de esta patología y el riesgo de la osteonecrosis mandibular, el binomio beneficio – riesgo cuando se emplean estos fármacos. Es decir, el beneficio que se obtiene en la prevención de la aparición de metástasis óseas y el control del dolor ocasionado por estas metástasis puede ser mayor que el riesgo de aparición de osteonecrosis asociada al empleo de estos fármacos, mientras que el beneficio que se obtiene de la prevención de posibles fracturas por osteoporosis es probablemente menor que el riesgo que se corre de sufrir osteonecrosis, ya que en el caso del cáncer se trata de un proceso más grave y de mayor letalidad para el paciente; mientras que en el caso de la osteoporosis, y debido a la dificultad que conlleva conseguir la eliminación de los focos de osteonecrosis, hay que plantearse si el beneficio compensa a dicho riesgo.

Para discutir este problema en función de nuestros datos, en primer lugar hemos analizado las 52 notificaciones de casos de osteonecrosis que se produjeron en el transcurso de tratamientos de osteoporosis, del total de las 322 notificaciones recogidas, lo que representa el 17,4% de las mismas. De las 52 notificaciones por osteonecrosis asociadas a la osteoporosis, en 45 de ellas (88,2%), la osteonecrosis fue en la mandíbula y de ellas, el 97,7% asociadas con bisfosfonatos (el 54,5% eran por ácido alendrónico) y en un 2,2%, por ranelato de estroncio que aunque su estructura química no es la de los bisfosfonatos, clínicamente se comporta como un bisfosfonato. El 11,8% del resto de las osteonecrosis asociadas a la osteoporosis se produjeron fuera del territorio mandibular y de éstas, el 33,3% se asociaron a tratamientos con ácido alendrónico.

El análisis de las incidencias notificadas de osteonecrosis mandibular en el tratamiento de la osteoporosis por principios activos muestra unos valores similares entre tres de los cuatro bisfosfonatos empleados en el tratamiento de la osteoporosis mientras que el ácido ibandrónico por vía oral presenta una mayor incidencia notificada entre 2,5-3,5 veces mayor, como puede observarse en la Tabla 36.

Tabla 36. Incidencia notificada osteonecrosis mandibular en el tratamiento osteoporosis por principios activos.

	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia por 10 ⁶ pacientes con IC al 95%
Ác. Alendrónico	879587268	2408178,69	24	9,97(5,98-13,95)
Ác. Ibandrónico	117201420	320880	8	24,93(10,76-49,11)
Ác. Risedrónico	204038524	558627,03	4	7,16(1,95-18,33)
Ranelato estroncio	80534804	220492,28	1	4,53(0,11-25,27)

Este es un dato a tener en cuenta ya que no puede ser explicado simplemente por la potencia del ácido ibandrónico, pues su potencia es equivalente a la del resto de los principios activos analizados como se refleja en la Tabla 37. Quizá podría explicarse por su toma en una dosis única mensual, de tal modo que pudiera ser que su absorción no sea tan lenta como dice el laboratorio fabricante, y que dicha absorción fuera más rápida originando mayor cantidad de dosis biodisponible en más corto periodo de tiempo. En resumen, esta hipótesis explicativa se basaría en que la diferencia fundamental del ácido ibandrónico con el resto de los bisfosfonatos es que estos últimos son de administración diaria o como mucho, de administración semanal, mientras que el ácido ibandrónico es el único de administración mensual.

Tabla 37. Potencia, contenido en nitrógeno y vía de administración de los bisfosfonatos (Plantalech L, 2007).

BISFOSFONATO	NITROGENADO	VÍA ADMINIST.	POTENCIA
Etidronato	No	Oral	1
Clodronato	No	Oral	10
Tiludronato	No	Oral	50
Alendronato	Sí	Oral	1.000
Risedronato	Sí	Oral	1.000
Ibandronato	Sí	Oral/IV	1.000
Pamidronato	Sí	IV	1.000-5.000
Zoledronato	Sí	IV	>10.000

La asociación de osteonecrosis mandibular a la toma de bisfosfonatos orales indicados en el tratamiento de la osteoporosis entre los años 2005 y 2009 presenta unos resultados estadísticamente significativos si analizamos las DDD de los bisfosfonatos orales en relación con las notificaciones recibidas cada año como puede observarse en la Tabla 38.

Tabla 38. Osteonecrosis mandibular con bisfosfonatos por vía oral con osteoporosis como indicación.

Año	DDD	Personas-año	Notificaciones	Incidencia x 10 ⁶ (IC 95%)
2005	97651400	267391,56	1	3,73 (0,09-20,84)
2006	111680912	305765,67	5	16,35 (5,31-38,17)
2007	138524402	379259,14	6	15,82 (5,81-34,43)
2008	276893330	758092,62	8	10,55 (4,56-20,79)
2009	303656572	831366,38	16	19,24 (11-31,25)

Es de destacar que, entre el año 2005 y el 2009, se ha producido un incremento en el consumo de DDD de bisfosfonatos de un 211% mientras que en el mismo periodo de tiempo, el incremento del número de notificaciones por osteonecrosis mandibular ha

sido de un 1500%. Esto se podría explicar, al menos en parte, por el ya mencionado efecto bola de nieve.

6.4. Perfil beneficio/ riesgo de los bifosfonatos en la osteoporosis.

Los *bisfosfonatos orales* son potentes inhibidores de los osteoclastos, pero menos eficaces en el tratamiento de los procesos óseos asociados a enfermedades malignas, por lo que estarían principalmente indicados en el tratamiento de la osteoporosis (Bravo J, 2007). Ahora bien, ¿compensa el riesgo observado en nuestro estudio de osteonecrosis relacionado con el uso de bifosfonatos en la osteoporosis? El pretendido beneficio del uso de estos fármacos procede del hecho de que la osteoporosis se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. Aproximadamente el 50% de las mujeres mayores de 50 años sufrirán una fractura relacionada con la osteoporosis durante su vida, y 1 de cada 5 pacientes con una fractura relacionada con osteoporosis mueren dentro de los 12 meses siguientes.

Conviene, en primer lugar, discutir la efectividad clínica real de los bisfosfonatos en la prevención de fracturas por osteoporosis entre la población española mayor de 50 años y si realmente previene las fracturas de cadera asociadas a la osteoporosis y de esta forma poder valorar si el binomio beneficio- riesgo en los bisfosfonatos se decanta en favor de uno u otro lado de la balanza.

Sin embargo, no se puede reevaluar el binomio beneficio / riesgo del uso de estos fármacos en osteoporosis si no tenemos en cuenta también otros riesgos que, si bien son probablemente de menor gravedad que la osteonecrosis mandibular, sí que es posible que tengan una mayor incidencia. Hay que tener en cuenta que entre la quinta y la octava décadas de la vida es cuando se producen el 78,6% de los casos de osteonecrosis, con un pico máximo del 28,6% entre la sexta y la séptima década de vida. A su vez, las mujeres engloban el 62,7% de los casos de osteonecrosis de los cuales el 88,6% se producen a nivel mandibular.

Aunque los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas típicas, han surgido recientemente preocupaciones relacionadas con la utilización de los bifosfonatos y la remodelación ósea, que pueden influir negativamente en la resistencia ósea al aumentar su fragilidad (Erviti J, 2009), de tal modo que esto pueda originar las fracturas descritas en la literatura como atípicas o subtrocantéreas.

El uso de bisfosfonatos durante 5 años o más se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización por fractura de fémur atípicas respecto a las de la osteoporosis o subtrocantéreas en comparación con el uso transitorio de los bisfosfonatos, lo que indica que 1 de cada 10 fracturas subtrocantéreas podrían haberse evitado en tratamientos con bisfosfonatos inferiores a los 5 años. Duraciones más cortas de uso de bisfosfonatos no se asociaron con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de fractura atípica de fémur o subtrocantéreas. Por otro lado, se demostró que el uso prolongado con bisfosfonatos (mayor o igual a 5 años), producían una disminución de las fracturas típicas por osteoporosis en comparación con un uso intermedio de los bisfosfonatos (de 3 a 5 años), mientras que con un uso menor de los bisfosfonatos (de 100 días a 3 años), no se observa una reducción significativa del número de fracturas típicas. Estos resultados también ponen de relieve la necesidad de una valoración del riesgo individual de fractura, al considerar la terapia con bisfosfonatos, tan extendida, y que el uso a largo plazo de estos fármacos puede necesitar una reconsideración, sobre todo en pacientes de relativamente bajo riesgo de fractura típica debida a la osteoporosis ante el riesgo de aparición de fracturas subtrocantéreas o atípicas (Park-Wyllie LY, 2011).

Por tanto, una de las cuestiones polémicas que suscita el uso de estos medicamentos es que se sabe que disminuyen el recambio óseo y se sospecha que ello podría producir efectos perjudiciales en el hueso como son la aparición de fracturas atípicas. (Shane, 2010). La European Medicines Agency (EMA) reconoce que “es preocupante la posible pérdida de eficacia de los bisfosfonatos con el uso a largo plazo (3-5 años) debido a las alteraciones de la estructura ósea u otros cambios”.

En relación con este riesgo de fracturas provocadas por el uso de estos fármacos, se han notificado casos de hueso congelado (hay cierto consenso en que la acumulación de bisfosfonatos en el hueso por un período prolongado de tiempo, podría llevar a una excesiva reducción de la resorción ósea, lo que podría conducir a un hueso congelado (“frozen bone”), mucho más frágil que el hueso no tratado con bisfosfonatos, y que presenta un elevado riesgo de fractura no proporcional al traumatismo responsable de la misma, generalmente de baja intensidad) (Souto R, 2008), en pacientes con periodos prolongados de tratamientos con bisfosfonatos (alendronato), fracturas de estrés, fracturas de diáfisis femorales por hueso adinámico en población predispuesta (uso crónico de corticoides, diabéticos, tratamientos prolongados con alendronato). En

tratamientos con alendronato o eventualmente con zoledronato, se aconsejaban periodos de “vacaciones” en estos tratamientos (Riggs, 2005).

También, en un estudio de casos y controles realizado en Ontario (Canadá), (Park-Wyllie LY, 2011), entre los años 2002 y 2009, sobre mujeres mayores de 68 años en tratamiento prolongado con bisfosfonatos, se puso de manifiesto que mujeres con más de 5 años de tratamiento con bisfosfonatos, se asocian a un mayor riesgo de aparición de fracturas atípicas a nivel de la diáfisis femoral o subtrocantéreas, aunque el riesgo absoluto de estas fracturas es bajo; mientras que se producía una disminución del número de fracturas típicas de la osteoporosis en el cuello femoral. Una de cada 10 fracturas femorales atípicas o subtrocantéreas de la población podrían evitarse si los tratamientos con bisfosfonatos fueran inferiores a los 5 años de duración. Duraciones más cortas de uso de bifosfonatos no se asociaron con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de fracturas de fémur atípicas o subtrocantéreas. Según este estudio, el tratamiento con bisfosfonatos produce una disminución de las fracturas femorales típicas por osteoporosis, mientras que el 64% de las fracturas femorales atípicas o subtrocantéreas se asocian a tratamientos con bisfosfonatos de más de 5 años.

Al igual que en el artículo de Riggs del año 2005 comentado anteriormente, en este artículo se defiende la necesidad de establecer periodos de descanso en los tratamientos con bisfosfonatos. Hoy en día, estos periodos de “vacaciones” o de descanso están en desuso debido a que se ha comprobado la capacidad de los bisfosfonatos de permanecer en el hueso hasta 10 años después de suspender el tratamiento (12 años en el caso del ácido zoledrónico) y mantener su actividad, con lo que la supresión temporal del tratamiento con bisfosfonatos no tiene ninguna justificación (Jaimes, 2008).

En España no había hasta la fecha ningún estudio que nos permitiese conocer la efectividad real de los bisfosfonatos en la prevención de las fracturas de cadera. Por eso hemos analizado la evolución de las hospitalizaciones por fracturas de cadera y en relación con la evolución del consumo de bisfosfonatos entre la población española expresado en DDD/1000 habitantes-día entre los años 2002 y 2008.

En sólo seis años el consumo bruto de bisfosfonatos se ha multiplicado por 5,3 y en DDD/1000 habitantes-día ha pasado de 3,28 a 17,66. En este mismo periodo, los casos de fractura de cadera se han incrementado de 2,85 casos por 10000 habitantes mayores de 50 años a 3,02. Si analizamos estas fracturas por tramos de edad, el número de

fracturas descendió de 2,85 a 2,79 en mayores de 50 años. Analizadas las fracturas por sexos, entre los hombres mayores de 50 años las fracturas se incrementaron pasando de 1,45 a 1,48 mientras que entre las mujeres mayores de 50 años se produjo un descenso de las fracturas de 4,00 a 3,91. (Martín Arias LH, 2012).

Con estos datos se puede concluir que en el periodo analizado se ha incrementado el consumo de bisfosfonatos; pero teniendo en cuenta que las mujeres son las principales consumidoras de bisfosfonatos, el descenso del número de fracturas no puede concluirse que sea debido exclusivamente al uso de bisfosfonatos, pues es conocido que a éstos se les asocia la toma de calcio y/o vitamina D en su prescripción. Además, concomitantemente existen las campañas de hábitos saludables, desde el Sistema Sanitario, que incluyen el cambio en el estilo de vida (dejar de fumar, hacer ejercicio, menos café, suplementos de calcio en la leche, etc.) que a su vez disminuyen o previenen la osteoporosis. Conocer el peso que han podido tener el consumo de bisfosfonatos o el resto de medidas en la leve disminución de las fracturas podría ser muy interesante.

Hay que tener en cuenta que el coste diario en bisfosfonatos por día en el 2008 era de 0,91 €, lo cual supone que el coste de evitar una fractura de cadera sería de 75.273 €, mientras que el coste del tratamiento de una fractura de cadera calculado por el sistema Nacional de Salud en España es de 7.713 € de costes directos, los indirectos no están cuantificados, pero podrían superar a los directos. (Treceño C, 2011).

En definitiva, al analizar estos datos y vista la limitada eficacia de los bisfosfonatos en la prevención de fracturas osteoporóticas así como el riesgo de osteonecrosis mandibular debido a la elevada incidencia de patología oral entre la población española, hay que valorar el binomio beneficio - riesgo del tratamiento con bisfosfonatos en la osteoporosis a lo que hay que añadir el elevado coste económico que representan los bisfosfonatos para la Sanidad Española. Teniendo en cuenta todos estos factores, podrá determinarse la necesidad del uso de los bisfosfonatos como parte del tratamiento de la osteoporosis a nivel ambulatorio así como el riesgo derivado de su uso.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1ª. La osteonecrosis sospechosa de haber sido producida por fármacos representa sólo el 0,24% de todas las notificaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia, pero pese a esta baja incidencia notificada su importancia radica en que se trata de un efecto adverso potencialmente grave, que deja secuelas y que es en parte evitable.

2ª. La incidencia notificada de osteonecrosis por corticoides, es considerablemente más baja de lo esperado en relación a su consumo.

3ª. Los corticoides son sospechosos de producir fundamentalmente osteonecrosis de cadera (85% del total), mientras que los bisfosfonatos por vía oral lo son de originar osteonecrosis mandibulares en un 96%.

4ª. Un 81% de las osteonecrosis notificadas se localizan en el área maxilomandibular y de estas el 92% se han asociado a los bisfosfonatos.

5ª. En los últimos diez años estudiados se ha producido un incremento en la notificación de osteonecrosis, relacionado con el uso de los bisfosfonatos.

6ª. Los bisfosfonatos, con un 88% de todas las osteonecrosis notificadas, son el principal grupo farmacológico sospechoso de producir este efecto adverso, seguido por los corticoides (9%).

7ª. El tratamiento de las neoplasias, (61%), y la osteoporosis, (17%), con bisfosfonatos, son las indicaciones principalmente asociadas a las notificaciones de osteonecrosis.

8ª. El intervalo de edad donde se producen más notificaciones por osteonecrosis, con un 79%, es entre la quinta y la octava década de la vida, con un pico máximo del 29% entre la sexta y la séptima.

9ª. Las notificaciones por osteonecrosis más frecuentes, con un 63% del total, son en mujeres, de las cuales el 89% son mandibulares.

10ª. Los bisfosfonatos intravenosos, con un 81,5%, son los responsables de la mayoría de las osteonecrosis notificadas, probablemente debido a su mayor potencia y a su mayor biodisponibilidad.

11^a. El riesgo que conlleva la administración oral de bisfosfonatos en la osteoporosis podría ser mayor del estimado hasta ahora, ya que se ha observado un incremento de la incidencia notificada.

12^a. El ácido ibandronico administrado por vía oral, presenta una mayor incidencia notificada de osteonecrosis que el resto de los bisfosfonatos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

13^a. Existe una débil correlación estadísticamente significativa entre el aumento del consumo de bisfosfonatos y la disminución en las tasas de fractura de cadera entre las mujeres mayores de 50 años.

14^a. Es posible que los bifosfonatos produzcan una reducción mínima de las fracturas de cadera, pero no puede descartarse que otros factores expliquen, parcial o totalmente, esta disminución observada; teniendo en cuenta además que este débil beneficio debe ponerse en relación con el riesgo de que a largo plazo los bifosfonatos aumenten la incidencia de fracturas femorales atípicas subtrocantéreas y diafisarias.

15^a. La posible reducción de fracturas de cadera por bisfosfonatos entraña un elevado coste. Evitar una fractura de cadera al año, supone tratar a 228 pacientes / año, lo que origina un coste diez veces superior al tratamiento hospitalario de dicha fractura.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO 1.

MANEJO DEL PACIENTE QUE FUE TRATADO, ESTÁ SIENDO TRATADO O SERÁ TRATADO CON BISFOSFONATOS ANTE UN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ZONA DE RIESGO DE OSTEONECROSIS.

1. BISFOSFONATOS ORALES O INTRAVENOSOS A UNA DOSIS ANUAL DURANTE TRES AÑOS. (Junquera LM, 2008).

1.1 Protocolo odontológico ANTES DE INICIAR tratamiento.

1.1.1. Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.

1.1.1.1. Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.

1.1.2. Protocolo odontológico YA INICIADO tratamiento.

1.1.2.1. Pacientes con menos de tres años de tratamiento, SIN factores de riesgo:

1.1.2.1.1. Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico, y rehabilitador (implantología) que requiere el buen cuidado de su paciente.

1.1.2.1.2. Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, el de la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.

1.1.2.1.3. Se deberá controlar periódicamente el estado de salud oral (al menos, anualmente).

1.1.2.2. Pacientes con menos de tres años de tratamiento, CON factores de riesgo (ingesta concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años):

- 1.1.2.2.1. La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTX) que rinda valores superiores a 150 pg/mL permitiría realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobisfosfonato. Sin embargo este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.
 - 1.1.2.2.2. Aunque pendiente de una mayor evidencia científica, es posible que la cirugía en el maxilar superior tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis por lo que las recomendaciones anteriores pudieran ser más flexibles.
 - 1.1.2.2.3. Se debe obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
 - 1.1.2.2.4. Controlar periódicamente el estado de salud oral (al menos, anualmente).
-
- 1.1.2.3. Pacientes con más de tres años de tratamiento, CON o SIN factores de riesgo:
 - 1.1.2.3.1. Las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.
-
- 1.1.3. Tratamiento de la PATOLOGÍA INSTAURADA:
 - 1.1.3.1. Estadio 0: no existe necrosis ni exposición pero han sido tratados con bisfosfonatos orales o intravenosos: no requieren ningún tratamiento, sólo deben ser informados de los riesgos.
 - 1.1.3.2. Estadio 1: exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección.
 - 1.1.3.2.1. Estadio 1 a: cuando la exposición del hueso necrótico no sobrepasa a 1 cm y sin dolor.
 - 1.1.3.2.2. Estadio 1 b: cuando la exposición del hueso necrótico es mayor de 1 cm. y no presenta dolor.
 - 1.1.3.2.1.1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
 - 1.1.3.2.1.2. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
 - 1.1.3.2.1.3. Control evolutivo a los 15 días:
 - 1.1.3.2.1.3.1. Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.

1.1.3.2.1.3.2. Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección:

aplicar el tratamiento del estadio 2.

1.1.3.2.1.3. Control evolutivo al mes:

1.1.3.2.1.4.1. Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la

restauración del aminobisfosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.

1.1.3.2.1.4.2. Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección:

aplicar el tratamiento del Estadio 2.

1.1.3.3. Estadio 2: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección. Podría incluirse en este estadio a aquellos pacientes con proceso doloroso en los maxilares no atribuible a otra causa y con signos radiológicos de osteonecrosis. No se aplicaría en estos casos el punto 1 de las siguientes recomendaciones.

1.1.3.3.1. Estadio 2 a: Exposición ósea con hueso necrótico lesión es menor de 2 cms. o bien una pequeña ulceración en la mucosa oral sin exposición del hueso necrótico, pero con síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

Estadio 2 b: Exposición ósea con hueso necrótico, la lesión sobrepasa los 2 cms. de extensión, o bien una pequeña ulceración en la mucosa oral sin exposición del hueso necrótico, pero con síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos derivados de ella.

1.1.3.3.2.1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.

1.1.3.3.2.2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.

1.1.3.3.2.3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.

1.1.3.3.2.4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma):

1.1.3.3.2.4.1. Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mgrs. cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos de EEUU: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas.

1.1.3.3.2.4.2. Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. Cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.

Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral.

1.1.3.3.2.5. Control evolutivo a los 15 días:

1.1.3.3.2.5.1. Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.

1.1.3.3.2.5.2. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días.

Solicitar estudio complementario: TC

1.1.3.3.2.6. Control evolutivo al mes:

1.1.3.3.2.6.1. Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el bisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.

1.1.3.3.2.6.2. Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.

1.1.3.4. Estadio 3: exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (tal como fracturas).

1.1.3.4.1. Estadio 3 a: se clasifican a aquellos pacientes con múltiples áreas de hueso expuesto, pero sin presencia de osteolisis significativas, fístulas orocutáneas o alguna fractura patológica.

1.1.3.4.2. Estadio 3 b: presentan múltiples áreas de hueso expuesto, pero mostrando extensa osteolisis, fístulas o fracturas patológicas:

1.1.3.4.2.1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del bisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.

1.1.3.4.2.2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.

1.1.3.4.2.3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,2% y cierre del defecto con material reabsorbible.

1.1.3.4.3. Control evolutivo a los 15 días:

1.1.3.4.4.1. Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control a los 15 días.

1.1.3.4.4.2. Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y anti-inflamatorios durante 15 días.

1.1.3.4.4. Control evolutivo al mes:

1.1.3.4.5.1. Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el bisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.

1.1.3.4.5.2. Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

1.1.3.4.5.3. En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:

1.1.3.4.5.3.1. *Fractura patológica*: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos).

1.1.3.4.5.3.2. *Osteonecrosis hasta borde inferior*: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos).

1.1.3.4.5.3.3. *Fístula extraoral*: desbridamiento eliminando áreas de osteonecrosis que produzcan irritación mucosa. Medidas médicas descritas.

1.2. MANEJO DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS.

1.2.1. Prevención de la patología: bisfosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos.

1.2.1.1. Protocolo odontológico en paciente ANTES Y DURANTE LOS TRES PRIMEROS MESES de la administración del tratamiento intravenoso (AAOMS, 2007).

1.2.1.1.1. Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían, si fuera posible, solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en salud oral 3-4 semanas antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos para realizar revisión exhaustiva oral e informar al paciente sobre los riesgos asociados al fármaco.

1.2.1.1.2. Tartrectomía y enseñanza de higiene oral

1.2.1.1.3. Odontología restauradora plausible: el dentista deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la osteonecrosis. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bisfosfonato. El especialista en salud oral deberá evaluar la existencia de focos infecciosos presentes o futuros y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bisfosfonato.

Los dientes con un pronóstico incierto deberán ser exodonciados.

Concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento y la persistencia de los mismos durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.

1.2.1.1.4. Evaluación oclusal y ajuste oclusal si es preciso: el dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula.

1.2.1.1.5. Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni notificación de casos en que se demuestre asociación entre un implante correctamente osteointegrado y osteonecrosis

mandibular relacionada con bisfosfonatos. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración intravenosa de bisfosfonatos si se espera que no haya finalizado el periodo de osteointegración en ese momento.

- 1.2.1.1.6. El dentista y el especialista médico, bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso del bisfosfonato, deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento así como sobre la persistencia del riesgo de osteonecrosis mandibular relacionada con bisfosfonatos durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.
- 1.2.1.2. Protocolo odontológico en paciente, iniciado ya el tratamiento y está asintomático durante su administración intravenosa (DESPUÉS DE LOS PRIMEROS 3 MESES DE TRATAMIENTO):
 - 1.2.1.2.1. Evitar cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
 - 1.2.1.2.2. Ante la aparición de un foco infeccioso, la endodoncia será la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical.
 - 1.2.1.2.3. Revisiones periódicas cada 4 meses y mantener buena higiene oral.
 - 1.2.1.2.4. Pueden realizarse tratamientos conservadores (obturaciones, coronas).
 - 1.2.1.2.5. Protocolo odontológico en paciente DESPUÉS del tratamiento intravenoso.
 - 1.2.1.2.6. Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bisfosfonato. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zoledrónico hasta 12 años después, no hay datos al respecto en la literatura de referencia y este punto permanece controvertido.

El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante largo tiempo.

1.2.1.3. Protocolo odontológico en paciente que HA DESARROLLADO OSTEONECROSIS MAXILAR.

- 1.2.1.3.1. El tratamiento es de ámbito hospitalario.
- 1.2.1.3.2. Raspados y secuestrectomías hasta llegar a hueso vital.
- 1.2.1.3.3. Colgajos de tejidos blandos para conseguir un cierre primario.
- 1.2.1.3.4. Cultivos y antibiogramas.
- 1.2.1.3.5. Enjuagues con clorhexidina.

Como siempre, una buena historia clínica nos alertará de la posible situación de riesgo del paciente, en este caso asociado a la toma de un fármaco. El mejor tratamiento consiste en la prevención de los posibles riesgos.

No existe ninguna técnica diagnóstica que determine claramente el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular por bifosfonatos.

Interrumpir la terapia con bisfosfonatos no elimina los riesgos de desarrollar osteonecrosis mandibular ya que incluso 10 años después de finalizar el tratamiento con bisfosfonatos (12 años en el caso del ácido zoledrónico) estos siguen persistiendo en hueso manteniéndose el riesgo de osteonecrosis mandibular inalterado. Al mismo tiempo hay que considerar los riesgos de renunciar al tratamiento con bisfosfonatos incluso de manera provisional (aumento de las metástasis óseas y aparición de dolor en el caso de procesos oncológicos).

Los pacientes que están siendo tratados o hayan sido tratados con bisfosfonatos orales o intravenosos y tengan que ser sometidos a algún procedimiento de cirugía oral, se encuentran expuestos a una serie de riesgos añadidos a los de la propia cirugía y que se relacionan directamente con esos tratamientos. Por este motivo, se considera prioritario incluir en el documento de consentimiento informado del acto quirúrgico información al paciente sobre esos riesgos específicos.

ANEXO 2.

DOCUMENTOS INFORMATIVOS SOBRE LOS RIESGOS AÑADIDOS EN LA CIRUGÍA ORAL QUE SUPONEN EL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS, QUE SE DEBEN ADJUNTAR AL CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ACTO QUIRÚRGICO.

Ambos documentos han sido aprobados por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y por el Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de la I Región (Madrid):

INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE TOMEN O HAYAN TOMADO **BISFOSFONATOS ORALES Y TENGAN QUE SER SOMETIDOS A ALGÚN PROCEDIMIENTO DE CIRUGÍA ORAL.**

Según su historia clínica usted ha tomado en los últimos tres años o está tomando en la actualidad bisfosfonatos por vía oral, con el nombre comercial de:.....

Los bisfosfonatos son medicamentos empleados para evitar la pérdida de masa ósea. En toma oral suelen utilizarse para el tratamiento de la osteoporosis y de otras patologías óseas como la enfermedad de Paget.

Dado que usted consume o ha consumido en los últimos tres años este medicamento, debe informar a su dentista/cirujano maxilofacial del tiempo durante el que lo ha tomado y cuándo dejó de hacerlo. También debe informar al dentista/cirujano maxilofacial de la causa por la que lo tomó. Si tiene alguna duda respecto a cualquiera de estas cuestiones debe consultar con el médico responsable de su tratamiento o su médico de cabecera.

La realización de procedimientos de cirugía oral en pacientes que tomen o hayan tomado bisfosfonatos orales durante al menos tres años, se ha asociado en algunas

ocasiones a una patología denominada "osteonecrosis de los maxilares". Esta patología consiste en una necrosis (pérdida de vitalidad) del hueso maxilar o mandibular que puede ser potencialmente grave.

El riesgo de que ocurra esta "osteonecrosis de los maxilares" tras un procedimiento de cirugía oral en pacientes que tomen o hayan tomado bisfosfonatos, es bajo. Se estima entre el 0,01-0,04% de los casos. Es realmente infrecuente pero debe conocerlo.

Bajo ninguna circunstancia debe usted interrumpir el tratamiento mediante bisfosfonatos orales sin indicación expresa del médico que se los prescribió, ya que podría usted empeorar la patología de base.

Durante los tres primeros años de tratamiento con bisfosfonatos orales el riesgo de necrosis de los maxilares es inexistente, y por tanto, usted debe aprovechar este periodo para iniciar y mantener un riguroso control sobre su higiene y salud bucodental, solicitando una valoración por parte de su dentista/cirujano maxilofacial, que deberá diagnosticar la existencia de posibles focos infecciosos presentes y futuros, y proceder a su tratamiento durante ese periodo, en el que todavía se podrá realizar cualquier procedimiento curativo o preventivo, incluyendo la extracción de aquellos dientes con un pronóstico incierto.

Debe usted cumplir meticulosamente los consejos y pautas de tratamiento dados por su dentista/cirujano maxilofacial y deberá consultar cualquier eventualidad que ocurra y que le parezca anormal. Si se somete a algún tratamiento bucodental, debe acudir a la revisión de la zona tratada y a retirar los puntos de sutura, si procede, en el plazo que se le ha indicado, y siempre que tenga cualquier tipo de molestia o duda sobre el tratamiento. Un factor de protección frente a esta patología es el mantenimiento exquisito de la higiene oral.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE ESTÉN SIENDO TRATADOS O HAYAN SIDO TRATADOS CON **BISFOSFONATOS INTRAVENOSOS Y TENGAN QUE SER SOMETIDOS A ALGÚN PROCEDIMIENTO DE CIRUGÍA ORAL.**

Según su historia clínica usted está siendo tratado o ha sido tratado en los últimos años con bisfosfonatos intravenosos.

Los bisfosfonatos intravenosos son medicamentos empleados en el tratamiento de algunas patologías óseas asociadas a tumores (como el mieloma múltiple o las metástasis óseas) y también en el tratamiento de algunas patologías óseas metabólicas graves.

Dado que usted está siendo tratado o ha sido tratado en los últimos años con estos medicamentos, debe informar a su dentista/cirujano maxilofacial del tiempo de duración del tratamiento y cuándo finalizó el mismo. También debe informar al dentista/cirujano maxilofacial de la causa por la que lo tomó. Si tiene alguna duda respecto a cualquiera de estas cuestiones debe consultar con el médico responsable de su tratamiento o su médico de cabecera.

La utilización de bisfosfonatos intravenosos implica el riesgo de que tras la aparición de un foco infeccioso dental, o tras un procedimiento de cirugía oral u operatoria dental (incluyendo sobre todo extracciones, implantes, endodoncias y cirugía periodontal), aparezca una patología denominada "osteonecrosis de los maxilares". Esta patología consiste en una necrosis (pérdida de vitalidad) del hueso maxilar o mandibular que puede ser potencialmente grave.

El riesgo estimado de que ocurra esta "osteonecrosis de los maxilares" tras la aparición de un foco infeccioso dental, o tras un procedimiento de cirugía oral u operatoria dental en pacientes que estén siendo tratados o hayan sido tratados con bisfosfonatos intravenosos, es considerable. Se estima entre el 0,8-12 % de los casos y, por tanto, debe usted conocer la posibilidad de que se produzca.

Durante los tres primeros meses de tratamiento con bisfosfonatos intravenosos el riesgo de necrosis de los maxilares todavía no existe, y por tanto, usted debe aprovechar este periodo para iniciar y mantener un riguroso control sobre su higiene y salud bucodental, solicitando una valoración por parte de su dentista/cirujano maxilofacial, que deberá diagnosticar la existencia de posibles focos infecciosos presentes y futuros, y proceder a su tratamiento durante ese periodo, en el que todavía se podrá realizar cualquier procedimiento curativo o preventivo, incluyendo la extracción de aquellos dientes con un pronóstico incierto.

Después de esos tres primeros meses y hasta al menos 10 años después de suspendido el tratamiento con bisfosfonatos intravenosos el riesgo de necrosis de los maxilares es elevado, y por tanto, su dentista/cirujano maxilofacial deberá realizar siempre los tratamientos menos invasivos posibles. Usted debe colaborar con un mantenimiento exquisito de la higiene oral, y con las medidas preventivas necesarias para evitar la aparición de focos infecciosos dentales o periodontales, incluyendo revisiones periódicas cada 6 meses.

Debe usted cumplir meticulosamente los consejos y pautas de tratamiento dados por su dentista/cirujano maxilofacial y deberá consultar cualquier eventualidad que ocurra y que le parezca anormal. Si se somete a algún tratamiento bucodental, debe acudir a la revisión de la zona tratada y a retirar los puntos de sutura, si procede, en el plazo que se le indique, y siempre que tenga cualquier tipo de molestia o duda sobre el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Aaron RK. Osteonecrosis: etiology, pathophysiology and diagnosis. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. The adult hip. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 457.
2. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMED). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2005/17. Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar.
3. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMED) Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos (Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios, Ref: 2009/10).
4. Under-reporting of adverse drug reactions Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. Alvarez-Requejo A., Carvajal A., Bégaud B., Moride Y., Vega T. and Martín Arias L. H. European Journal of Clinical Pharmacology. Volume 54 (1998). Number 6, 483-488.
5. Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. Med Clín (Barc) 2000; 114 (Supl2): 79-84.
6. Aaron RK. Osteonecrosis: etiology, pathophysiology and diagnosis. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. The adult hip. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 457.
7. Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy. Series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34:120-123.
8. Balestrieri A, Madeo B, Rochira V, et al.: Bilateral osteonecrosis of the femoral head in an adult man affected by congenital estrogen deficiency. J Endocrinol Invest 2003; 26: 762-4.
9. Barrientos FJ, Peral B, de la Peña J, Sánchez LA, García JM, Serrat A, Verrier A. Osteonecrosis de los maxilares inducido por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica.

10. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw. Do bisphosphonate pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355(22): 2278-81.
11. 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.
12. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
13. Bravo Silva J. Osteoporosis: la enfermedad silenciosa. *Reumatología-Osteoporosis*. Página web Reumatología Dr. Bravo. Revisado: 25 de Octubre del 2007.
14. Calvo Catalá J1, Campos Fernández C1, García-Borrás JJ2, Román Ivorra J3, Rosas Gómez de Salazar J4. Riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos. *Actualidad científica | Rev. Sociedad Val. Reuma*. 2009, 3; 2:37-42
15. Calvo Pita C. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. *Guía farmacoterapéutica intraniveles de las islas Baleares*. Abril – Junio 2009.
- 13 Cardona Tortajada F, Sainz Gómez E, Figuerido Garmendia J. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*; 2009, volumen 17, N^o5.
- 14 Castillo Pardo de Ver JL, García de Marcos JA, Arroyo Rguez. S, Galdeano Arenas M. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de los bisfosfonatos. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2007; 29,5 (Septiembre- Octubre):295-308.
- 15 Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chap 94.
- 16 Cruess RL. Steroid-induced osteonecrosis. *J R Coll Surg Edinb*, 1981; 26: 69-77.
- 17 Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Bases de datos de Medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. *Monografías Técnicas*; 9. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2.010.

- 18 Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353:99-102.
- 19 Erviti J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. Volumen 17- Nº5. Noviembre – Diciembre 2009.
- 20 Escobar López EA, López López J, Marques Soares MS, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Avances en Odontoestomatología*. Vol. 23 - Núm. 2 – 2007.
- 21 García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutiérrez JL. Osteonecrosis mandibular relacionadas con el uso de bisfosfonatos. *Protocolos de actuación y casos clínicos*. *Revista SECIB On Line* 2008; 1: 16 – 28.
- 22 Gutiérrez-Polo R. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2003; 26 (Supl. 3): 63-80.
- 23 Herrera A, Carpintero P, Fernández-Pérez C, Hernández-Vaquero D, Martínez A. A, Suso S. Prevención secundaria en fracturas osteoporóticas. Resultados del proyecto Gios. *Med Clín (Barc)*. 2010; DOI:10.1016/j.medcli.2010.06.012.
- 24 Ibieta Zarco BR, Mervitch Sigal N, Flores Miranda MM, Mohar Betancourt A. Nueva opción analgésica en el tratamiento de osteonecrosis mandibular secundaria al uso de bisfosfonatos. *Cancerología* 3 (2008): 89-94.
- 25 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 Safet* 2009; 32 (9):775-785.
- 26 Jaimes M, Netto C, Olate S, Chaves MMGA & Barbosa AJ. R. Bifosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones sobre su tratamiento. *Int. J. Morphol.*, 26(3):681-688, 2008.
- 27 Jemal A, Freddie B, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2011. American Cancer Society, Inc.
- 28 Jones JP Jr. Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. *Semin Arthroplasty*, 1991; 2: 160-8.
- 29 Lieberman JR, Berry DJ, Montv MA, Aaron RK, Callaghan JJ. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Osteonecrosis of the Hip: Management in the Twenty-first Century *J.Bone and Joint Surg.*, 84: 834-853, 2002.

- 30 Llodra Calvo JC, Bourgeois D. Consejo General de Dentistas de España. Departamento de comunicación. Estudio prospectivo Delphi. La salud bucodental en España 2020. Tendencias y objetivos de salud oral. Fundación Dental Española, 2009.
- 31 Junquera LM. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Este documento ha sido aprobado el día 22 de mayo del 2008, por la Comisión Científica de la SECOM, compuesta por los Dres. Acero J, Burgueño M, de Vicente JC, Martín-Granizo R, Santamaría J, Infante P, Raspall G. y López Cedrún JL.
- 32 Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate (letter). *N Engl J Med* 2008;358(12):1304-1306.
- 33 Mareque J, Ferrés E. Bisfosfonatos y osteonecrosis en los maxilares. Guía Clínica de aplicación en la CUO. *Rev Oper Dent Endod* 2007;5:61
- 34 Martín Arias L, Rodríguez Paredes J, García Ortega P, Sainz Gil M, Salado I, Velasco V, Treceño C, Carvajal A. Riesgo de osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos. XI Jornadas de Farmacovigilancia. Bilbao, 20 y 30 de septiembre, 2011. Comunicación oral. PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL.
- 35 Martindale.: Guía completa de consulta farmacoterapéutica VV.AA. Pharma Editores, S.L. 2008. Fármacos moduladores de la mineralización ósea: 1703-1725.
- 36 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.
- 37 Medimecum. Guía de terapia farmacológica 2010, 978-985. V03B Fármacos para alteraciones de la mineralización ósea. V03B1 Bifosfonatos. Adis a Wolters Kluwer business.
- 38 Méndez S, Vasallo T, Aoiz G. Series estadísticas comentadas: 2010; N°1. La atención a la fractura de cadera en los hospitales del SNS. Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud (CMBD) del Ministerio de Salud Pública y Política Social. Instituto de Información Sanitaria.

- 39 Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 1995; 77: 459-74.
- 40 Ponte-Fernández N, Estefanía-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E396-400.
- 41 O'Brien T, Mack G. Multifocal osteonecrosis after short -term high - dosis corticosteroid therapy. *Clin Orthop* 1992; 269: 176-9.
- 42 Vreden S, Hermus A, van Liessum PA et al. Aseptic bone necrosis in patients on glucocorticoid replacement therapy. *Netherlands J Med* 1991; 39: 153-7.
- 43 Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis A. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*, February 23, 2011-Vol 305, N°8. 783-789.
- 44 Pastor Zuazaga D, Garatea Crelgo J, Martino Gorbea R, Etayo Pérez A, Sebastián López C. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E76-9.
- 45 Pelayo M, Agra Y. Bisfosfonatos en la prevención de la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea. *Med Clín (Barc)* 2004; 122:304-10.
- 46 Plantalech L. Tratamiento de la osteoporosis: Novedades. *Actualización Osteología* 3(2): 96-105,2007.
- 47 Ponte-Fernández N, Estefanía-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. Bisfosfonatos y Patología Oral I. Aspectos generales y preventivos. *Bisphosphonates and Oral Pathology I. General and preventive aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E396-400.
- 48 Puigventós Latorre F, Álvarez Arroyo L, Rodríguez Rincón R. Zoledrónico intravenoso para la osteoporosis. La incorporación de una enfermedad de atención primaria a un nuevo nivel asistencial. *El Comprimido* n° 17, noviembre de 2009. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta. Farmacéuticas de Atención Primaria del Sector Ponent, Hospital Universitario Son Dureta.
- 49 Riggs BL, Parfitt MA. Drugs used to treat Osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on *bone* remodeling. *J Bone Min Res* 2005; 30: 117-84.

- 50 Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (Suppl 1): 2-12.
- 51 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. OralMaxillofac. Surg.* 62:527-34, 2004.
- 52 Sarin J, Derossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008; 14:277-85.
- 53 Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [published online ahead of print]. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010.
- 54 Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Avances en Odontoestomatología*. Vol. 24 - Núm. 1 – 2008.
- 55 Smith DW. Is avascular necrosis of the femoral head the result of inhibition of angiogenesis? *Med Hypotheses* 1997; 49: 497- 500. 18. AGA Technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.
- 56 Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A. Osteonecrosis de los maxilares: documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009 1; 1:41-51.
- 57 Stulberg BN, Davis AW, Bayer TW, Levine M, Easley K. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop*, 1991; 268: 140-51.
- 58 Torres LM; Benítez D, Vidal MA: Revisión de las implicaciones clínicas del ácido zoledrónico en el tratamiento del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 13 (2006); 8: 553-560.

- 59 Treceño C, Rodríguez-Paredes J, Escudero A, Sainz M, Salado I, García-Ortega P, et al. Hip fracture rates and bisphosphonates consumption in Spain. An ecologic study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2011; 109:39-40.
- 60 Treceño C, Rodríguez-Paredes J, Escudero A, Sáinz M, Salado I, García-Ortega P, Martín-Arias LH, Carvajal A. Hip fractures rates and bisphosphonates consumption in Spain. An ecologic study. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Málaga, 5-7 octubre de 2011. Comunicación oral. XXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Málaga, 5-7 octubre de 2011.
- 61 Usher BW Jr, Friedman RJ. Steroid-induced osteo-necrosis of the humeral head. *Orthopedics* 1995; 18: 47-51.
- 62 Vargas Castrillón E. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos (Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios, Ref: 2009/10;).
- 63 Vestergaard P et al Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y.
- 64 Visekruna M, Wilson D, and McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93(8):2948-2952.
- 65 Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister W, Mumm S. Bisphosphonate induced osteopetrosis. *N Engl. J. Med.* 349(5):457-63, 2003.
- 66 Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisfosfonatos para el cáncer de próstata avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

