



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA
MÁSTER INVESTIGACIÓN CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

**“BIFOSFONATOS Y SÍNDROME DEL TUNEL
CARPIANO: ESTUDIO CASO / NO CASO.”**

Presentado por Antonia María Jiménez Población

Dirigida por:
DR. ALFONSO CARVAJAL GARCIA-PANDO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
Hipótesis y Objetivos	3
MÉTODOS	5
Fuente de datos. Selección de los casos y no casos	5
Análisis de los datos	6
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	12
Comparación otros estudios	12
Fortalezas y limitaciones	13
CONCLUSIÓN	15
BIBLIOGRAFÍA	16

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos se utilizan ampliamente para evitar fracturas óseas particularmente en mujeres postmenopáusicas (1). El uso de bifosfonatos se ha incrementado en los últimos años debido al aumento de la población femenina adulta y a las controversias surgidas sobre el uso de la Terapia Hormonal Sustitutiva (2). Sin embargo, también ha surgido preocupaciones sobre el uso de bifosfonatos y su relación con determinados efectos adversos graves como la osteonecrosis de la mandíbula, la fibrilación auricular, las fracturas atípicas (3) y, recientemente, el riesgo de cáncer de esófago (4). Además, se ha observado una relación entre exposición a bifosfonatos y un mayor riesgo de dolor musculoesqueléticos (5,6); esta información se ha incluido en la ficha técnica de estos productos (7,8).

Hipótesis y Objetivos

Casos de sinovitis y síndrome del túnel carpiano (CTS) han sido reportados en los último años (9-11). CTS es una dolencia provocada por la inflamación y la presión en el interior del túnel formado por huesos (carpo) y un ligamento (ligamento carpiano transverso) en la muñeca. Por el túnel carpiano discurren diversos tendones y el nervio mediano. Este síndrome cursa con alteración de la conducción nerviosa, parestesia y dolor (12) debido a la compresión del mencionado nervio. El nervio implicado en CTS pertenece a los ramos largos del plexo braquial, inerva la mayor parte de los músculos del grupo anterior del antebrazo y de la región tenar, así como la piel de la parte lateral de la palma de la mano y las porciones distales de los dedos mas laterales. (13,14). La etiología del CTS se debe a la compresión del nervio por inflamación de la vaina de los tendones flexores (tenosinovitis); luxación articular aguda; esguinces o artritis que pueden estrechar el túnel; uso continuado de la muñeca en flexión por largos periodos (15);

retención hídrica durante el embarazo o la menopausia; aumento del panículo adiposo en el área; presencia de tumores y quistes que pueden causar edema a nivel del túnel. Así mismo se consideran factores de riesgo las enfermedades del tiroides, artritis reumatoide y diabetes.

En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido con gemelos se encontró que la predisposición genética es el factor individual más fuerte en la predicción de CTS (16). Otros factores de riesgo identificados son el aumento del IMC (17, 18) y la exposición a medicamentos como fenitoina, isoniazida, rifampicina, litio (19), los anticonceptivos orales (20), exemesteno (21) inhibidores de la aromatasa utilizados para tratar el cáncer de mama y dabigatrán (22). En los últimos años, se han llevado a cabo estudios que relacionan la exposición a bifosfonatos con el CTS (23, 24).

El objeto de este estudio es conocer si los bifosfonatos pueden inducir el síndrome del túnel carpiano y proponer un posible mecanismo producción, tomando como hipótesis la relación de la hipocalcemia producida por bifosfonatos con el CTS.

MÉTODOS

Fuente de datos. Selección de los casos y no casos

Para este estudio se analizaron los informes de sospechas de RAM en la base de datos VigiBase. Se trata de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que recoge las Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales (ICSR). Se estableció en 1968 tras la crisis de la talidomida y es mantenida por el Uppsala Monitoring Centre (UMC) (25). VigiBase es la mayor base de datos mundial con más de 9 millones de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RA) recogidos hasta la fecha.

Los RAM sospechosos se envían a UMC de los centros nacionales que participan en el Programa de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional. Actualmente, más de 120 países realizan notificaciones para VigiBase. Los profesionales sanitarios, los consumidores y los titulares de autorizaciones de comercialización son los autorizados para realizar las notificaciones. Debido a los múltiples modos de notificación y la posibilidad de que existan duplicidades en los envíos de casos de sospechas de RAM nacionales a la OMS y AERS, la eliminación de los duplicados es un procedimiento de calidad importante en UMC. La detección de duplicados en VigiBase no se limita sólo a la simple verificación de los casos sino que incluye también algoritmos estadísticos específicos (26). Los RAM están descritos mediante la terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART) y MedDRA. Los medicamentos son codificados por el Diccionario de Medicamentos de la OMS mediante la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (27)

Análisis de los datos

Para la evaluación del síndrome de túnel carpiano inducida por fármacos, hemos utilizado todos los registros de sospecha de reacciones adversas recogidas por VigiBase en los cuales el término preferido que se indicó fue “Carpal Tunnel Syndrome”. Los resultados obtenidos los hemos clasificado según clase terapéutica y, después, subdividido en los diferentes principios activos.

Las asociaciones entre medicamentos y las RAM fueron analizados utilizando el método del caso / no caso (28, 29), una técnica que se introdujo en 1991 en un estudio con datos de la OMS sobre la enfermedad del suero al cefaclor (30).

El método de caso / no caso consiste en identificar tanto los casos como los no-casos en la base de datos de sospechas de RAM. Los casos son las notificaciones de las RAM de interés (ej. síndrome túnel carpiano). Los no-casos son todas los informes de las reacciones adversas notificadas diferentes a la RAM estudiada. Se considera exposición a la existencia de una notificación en el fármaco de interés, sea o no sospechoso de causar la reacción. La hipótesis nula se describe como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una RAM determinada y de que no la contenga es la misma, independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. La asociación entre el síndrome túnel carpiano y los diferentes fármacos se define mediante el Componente de Información (IC); si IC es mayor a cero 0 se considera asociación entre el medicamento y la RAM notificada.

Las notificaciones de síndrome de túnel carpiano fueron tomadas como casos, y todas las demás notificaciones de la base de datos se consideraron como no caso. Ya que todos las notificaciones de la base de datos son revisadas por personal cualificado

Bifosfonatos y síndrome del túnel carpiano. Estudio de caso / no caso

antes de ser incluidas en la base de datos, no se ha considerado necesario revisar de nuevo cada caso notificado.

RESULTADOS

De 8.721.988 registros de RAM en Vigibase (Marzo 2014), las notificaciones del síndrome del túnel carpiano corresponden a un total de 3373 registros (n=3373).(Tabla 1)

Principios Activos	N comb	Ndrug	IC	IC0,25
Esomeprazol	44	34782	1,67	1,22
Metoclopramida	25	39810	0,68	0,06
Insulina lispro	54	11743	3,43	3,02
Insulina humana	60	18107	3,01	2,62
Insulina lispro/Insulin lispro protamina suspension	10	2278	2,93	1,9
Insulina isofánica bovina/Insulina isofánica porcina	5	589	2,92	1,39
Insulina porcina	5	1165	2,53	1,01
Insulina	11	8649	1,58	0,6
Insulina human / Insulina human inyección, isofánica	7	4098	1,85	0,59
Insulina bovina/ Insulina porcina	3	747	2,15	0,1
Insulina glargina	17	17572	1,26	0,5
Pioglitazona	10	9429	1,34	0,31
Troglitazona	6	5038	1,41	0,03
Laronidasa	3	432	2,39	0,34
Digoxina	20	23746	1,08	0,38
Atorvastatina	109	53635	2,37	2,08
Rosuvastatina	47	32602	1,86	1,42
Simvastatina	36	45579	1,01	0,5
Ciclopirox	3	445	2,38	0,33
Etinilestradiol/ Etonogestrel	16	7885	2,22	1,42
Tibolona	8	3825	2,1	0,93
Raloxifeno	12	9673	1,56	0,63
Somatropina	64	9953	3,89	3,52
Tesamorelina	9	499	3,78	2,68
Cortisona	3	872	2,06	0,01
Prednisona	23	24007	1,26	0,61
Levothyroxine	20	17201	1,52	0,82
Teriparatida	33	32025	1,38	0,84
Levofloxacino	61	29378	2,37	1,99
Ciprofloxacino	29	46805	0,67	0,09
Ribavirina	20	32319	0,66	-0,04
Hepatitis b vacuna / Hepatitis a vacuna	9	6353	1,68	0,59
Anthrax vacuna	18	8308	2,32	1,57
Goserelina	10	3469	2,51	1,48
Anastrozol	140	9359	5,09	4,84
Exemestano	49	2613	5,03	4,6
Letrozol	32	6726	3,39	2,85
Interferon beta-1a	90	77726	1,57	1,25
Natalizumab	63	71855	1,17	0,79
Etanercept	239	173887	1,82	1,63
Adalimumab	100	67923	1,91	1,61
Infliximab	146	118809	1,66	1,41
Ustekinumab	5	3076	1,7	0,18
Daclizumab	3	903	2,04	-0,01
Rofecoxib	401	65880	3,95	3,81
Valdecoxib	22	13535	1,97	1,31
Celecoxib	45	49921	1,2	0,75
Alendrónico, acido	249	36640	4,17	3,98
Pamidrónico, acido	29	5755	3,44	2,86
Risedrónico acido	22	7744	2,69	2,02
Zoledrónico acido	56	30827	2,19	1,78
Ibandrónico acido	28	13584	2,31	1,73
Colecalciferol/Alendronato sódico	48	2392	5,09	4,65
Fentanilo	30	55566	0,47	-0,09
Paracetamol / Dextropropoxifeno napsilato	5	3582	1,55	0,02
Gabapentina	42	26451	1,99	1,52
Pregabalina	59	39701	1,91	1,52
Quetiapina	63	51271	1,64	1,27
Naloxona /Buprenorfina	11	4276	2,42	1,44
Difenhidramina	9	8941	1,26	0,17
Latanoprost	7	7369	1,16	-0,1
Corticosteroides	4	1893	1,87	0,13
Lyme vacuna	24	2327	4,13	3,5

*Ntotal= 8.721.988 N_drug:3373

Clasificado por el número absoluto de casos, los 10 fármacos sospechosos con mayor frecuencia para el síndrome túnel carpiano son rofecoxib (11,9% del número total de casos), seguido de ácido alendrónico (7,4%), etanercept (7,1%), adalimumab (4,3%), anastrozol (4,1%), atorvastatina (3,23%), infliximab (3,0%), interferon beta 1-a (2,7%), somatropina (1,9%) y natalizumab (1,9%). El IC 0,25 para la relación de exposición con CTS fue estadísticamente significativa para todas las drogas mencionadas anteriormente, a excepción de Natalizumab.(Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de los 10 fármacos con más notificaciones de CTS en Vigibase

Medicamento	Caso	No Caso	IC	IC0,25
			Num total Casos= 3373	
Rofecoxib	401	65479	3,95	3,81
Alendrónico, ácido	249	36391	4,17	3,98
Etanercept	239	173648	1,82	1,63
Adalimumab	146	118663	1,66	1,41
Anastrozol	140	9219	5,09	4,84
Atorvastatina	109	53526	2,37	2,08
Infliximab	100	67823	1,91	1,61
Interferon beta-1a	90	77636	1,57	1,25
Somatropina	64	9889	3,89	3,52
Natalizumab	63	71792	1,17	0,79

Los medicamentos con asociaciones IC0,25 > 3 son anastrozol, colecalciferol/ ácido alendrónico, exemestano, ácido alendrónico, rofecoxib, somatropina, vacuna Lyme e insulina lispro.

Cuando se restringe el análisis a los medicamentos pertenecientes a la misma clase terapéutica, los grupos terapéuticos que estuvieron involucrados con mayor frecuencia en las RAM de CTS (con al menos 100 casos), fueron: insulina y análogos(A10AC), inhibidores de HMGC_oA reductasa (C10AA), inhibidores aromatasa (L02B6), TNF- α inhibidores (L04AB), coxibs (M01AH) y bifosfonatos (M05BA). (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación por grupos terapéuticos con IC 0,25 > 3

Clase Terapéutica	Código ATC	Principios Activos	Total casos= 3073		IC	IC0,25
			Casos	No Casos		
INSULINAS Y ANALOGOS, de acción intermedia	A10AC	Insulina isopor	54	17929	3,43	3,02
		Insulina humana	60	18547	3,01	2,63
		Insulina isopor/insulin isopor protamina suspension	10	2288	2,33	1,30
		Insulina isofónica bovina/insulina isofónica porcina	5	584	2,42	1,39
		Insulina porcina	5	1160	2,53	1,04
		Insulina	11	8938	1,58	0,80
		Insulina human / Insulina human injection, actívada	7	4081	1,80	0,88
		Insulina bovina/ Insulina porcina	3	744	2,15	0,10
		Insulina gárgala	17	17955	1,28	0,50
AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	C10AA	Atorvastatina	100	9326	2,37	2,08
		Rosuvastatina	47	30555	1,86	1,42
		Simvastatina	38	49542	1,01	0,30
ANTIAGONISTAS HORMONALES Y AGENTES RELACIONADOS: Antagonistas hormonales,Inmunométricos	L02BG	Anastrozol	140	5279	5,00	4,84
		Exemestano	49	2564	5,03	4,60
		Letrozol	32	8994	3,30	2,89
INMUNOSUPRESORES: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	L04AB	Etanercept	230	17268	1,92	1,83
		Adalimumab	100	67833	1,81	1,61
		Infliximab	148	118893	1,88	1,41
AGENTES QUE AFECTAN A LA ESTRUCTURA ÓSEA Y LA MINERALIZACIÓN: Bifosfonatos	N02BA	Alendronico, acido	240	38311	4,17	3,98
		Pamidronico, acido	29	5736	3,44	2,86
		Risedronico acido	22	7722	2,80	2,02
		Zoledronico acido	38	30771	2,19	1,78
		Ibandronico acido	28	13556	2,31	1,73
AGENTES QUE AFECTAN A LA ESTRUCTURA ÓSEA Y LA MINERALIZACIÓN: Combinación bifosfonatos	N02BA	Clacronil/ácido alendronico	48	2344	1,09	0,65
		Clacronil/ácido pamidronico	401	65479	3,36	3,81
ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS NO ESTEROIDEOS: Antiinflamatorios Coxibs	N02BA	Rofecoxib	20	13513	1,87	1,31
		Vedaprofen	49	48878	1,2	0,79
		Celecoxib	49	48878	1,2	0,79

Los fármacos que se asocian consistentemente con CTS, con el mayor número de casos absolutos y mayor IC0,25 tanto en la clasificación individual como por grupo terapéutico fueron anastrozol, colecalciferol/ácido alendronico, exemestano, ácido alendronico y rofecoxib.

De un total de 23799 casos notificados de ácido alendronico, 310 fueron casos de síndrome túnel carpiano. El número total de casos notificados a la base de datos fue de 9383954 (Septiembre de 2014), de los cuales 3977 corresponden a casos de CTS.

En 2014 el IC fue de 5.0 (IC_0,25= 4.69). Varones 2.8 (1.64); mujeres 3.8 (3.59), siendo el grupo de mujeres entre 45 y 64 años las que más asociación existe entre exposición a ácido alendronico y CTS.(Tabla 4) Destaca el incremento de notificaciones en 2013 y 2014 (196 y 76 respectivamente) frente a años anteriores, que realizaban de media 6 informes al año; pasando de un IC de 0.3 (-3.48) en 2012 a un IC 5.0 (4.69) en 2014.

Tabla 4. Ácido alendrónico y síndrome del túnel carpiano. Estimaciones por edad y sexo

Sexo	N_comb	N_drug	N_adr	N_total	IC	IC_025
Mujeres	237	31244	2858	5312833	3.78	3.59
Hombres	8	2646	945	3484135	2.80	1.64
Desconocido	70	3235	174	586986	5.60	5.24

*N_comb: número de notificaciones de síndrome túnel carpiano con exposición a ácido alendrónico. N_drug: número de reacciones notificadas de ácido alendrónico, N_adr: número de notificaciones para CTS. Ntotal: número total de notificaciones en la base de datos

Grupos Edad	IC (IC 0,25)	
	Mujeres	Hombres
18-44 años	3.31 (1.93)	–
45-64 años	3.89 (3.60)	2.77 (1.24)
65 – 74 años	3.29 (2.81)	1.96 (-0.63)
>75 años	2.50 (1.68)	–
Desconocido	3.40 (3.05)	1.08 (-2.72)
Desconocido / desconocido	5.56 (5.20)	

DISCUSIÓN

Comparación otros estudios

Este es el primer estudio que ha explorado el síndrome de túnel carpiano inducida por fármacos basado en la información de la base de datos VigiBase. Hay varios hallazgos importantes de este estudio. En primer lugar, se confirma los resultados obtenidos en anteriores estudios donde se vincula el riesgo de CTS con la exposición a exemestano (21), inhibidores de la aromatasa (22) y bifosfonatos (23, 24). Centrándonos en los resultados obtenidos para el CTS de los fármacos individuales clasificados en orden de número absoluto de casos (con al menos 30 casos) los siguientes fármacos tenían más de 30 casos, pero no se asociaron al síndrome de túnel Carpiano: simvastatina, teriparatida, ciprofloxacino, natalizumab, celecoxib y fentanilo.

Realizando la selección de sólo los grupos terapéuticos con al menos más de 100 casos notificados se observó que insulina y análogos (A10AC), inhibidores de HMGCoA reductasa (C10AA), inhibidores aromatasa (L02B6), TNF- α inhibidores (L04AB), coxibs (M01AH) y bifosfonatos (M05BA) fueron los grupos terapéuticos obtenidos. Dentro de estos grupos terapéuticos, los de mayor IC 0,25 fueron anastrozol, exemestano, rofecoxib, ácido alendrónico y la combinación colecalciferol /ácido alendrónico.

En segundo lugar, cabe destacar el mayor IC0,25 de la combinación de colecalciferol / ácido alendrónico frente al ácido alendrónico administrado como fármaco simple.

En el presente estudio, se pretende apuntar el posible mecanismo de acción por el que existe un riesgo tan elevado de padecer CTS tras la exposición continua a bifosfonatos. El ácido alendrónico es un análogo estructural del pirofosfato (31). Aunque el mecanismo de acción todavía se desconoce, los bifosfonatos presentan una gran afinidad para unirse a la hidroxapatita del hueso debido a esta similitud. Una vez fijado al

hueso, impide tanto la disolución de los cristales de hidroxapatita, como la resorción ósea por parte de los osteoclastos ya que disminuye su actividad. Además tiene una acción hipocalcemiante, siendo importante no administrar a pacientes con hipocalcemia, recomendándose corregir la hipocalcemia así como otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (cómo déficit de vitamina D e hipoparatiroidismo) antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. En el caso de la combinación colecalciferol/ácido alendrónico, el contenido de Vitamina D presente en estos fármacos no es adecuado para la corrección del déficit de vitamina D (32).

Una de las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia es espasmo carpopedal (34, 35) y signo de Trousseau, espasmo muy doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial por encima de las cifras asistólicas durante 3 minutos. EL CTS puede deberse a la combinación de diferentes factores como puede ser el aumento de la DMO (densidad mineral ósea) corporal total producido por la acción de los bifosfonatos y la posibilidad de que durante el tratamiento con dichos fármacos produzca hipocalcemia aguda y como consecuencia un espasmo del carpo. Dado que los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados en mujeres con menopausia, también podría influir en la aparición de CTS el aumento de la retención hídrica que se produce en este tipo de pacientes.

Fortalezas y limitaciones

Las fortalezas y limitaciones de este estudio están relacionados con el origen de datos utilizados en el estudio, una gran base de datos de sospechosos de registros de RAM. La primera ventaja es que el sistema cubre todos los medicamentos y los pacientes de la mayoría de los países de todo el mundo. En segundo lugar, el sistema es sensible y capaz de detectar efectos secundarios rápidamente después de su lanzamiento al mercado (33). La principal limitación es la frecuencia con la que los países informan a

la base de datos de la OMS-UMC, que varía considerablemente debido al conocimiento general sobre los efectos adversos de los medicamentos, la atención pública sobre los problemas de seguridad específicos y las actitudes de los profesionales sanitarios respecto a la comunicación de reacciones adversas.

CONCLUSIÓN

El análisis mostró que algunos medicamentos se asocian con la aparición del síndrome de túnel carpiano, en concreto los bifosfonatos presentaron una asociación superior a la de otros fármacos. Entre las posibles explicaciones del mecanismo por el que se produce el CTS estaría la hipótesis de la hipocalcemia así como la causa inflamatoria; ambos mecanismos podrían justificar el mayor riesgo asociado a padecer CTS en pacientes expuestos a bifosfonatos.

La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos genera una información útil para valorar riesgos de medicamentos. En concreto, la base de datos de VigiBase con sus limitaciones, es una herramienta útil para conocer el perfil de seguridad de los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001155.
2. Watson J, Wise L, Green J. Prescribing of hormone therapy for menopause, tibolone, and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63 (9):843-9.
3. Solomon DH, Rekedal L, Cadarette SM. Osteoporosis treatments and adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(4):363-8.
4. Sun K, Liu JM, Sun HX, Lu N, Ning G. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2013; 24: 279-286.
5. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 346-347
6. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4380-7.
7. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000759/WC500022038.pdf
8. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm>
9. Jones DG, Savage R, Highton J. Synovitis induced by alendronic acid can present as acute carpal tunnel syndrome. *BMJ* 2005; 330:74.
10. Frederiksen L, Junker P, Brixen KT. Persistent polyarticular synovitis after treatment with alendronate. *Ugeskr Laeger* 2007; 169: 1583-4.
11. Gwynne Jones DP, Savage RL, Highton J. Alendronate-induced synovitis. *J Rheumatol* 2008; 35: 537-8.
12. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ* 2007; 335:343-6.
13. Kao YS. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease. *JABFM* 2003; 16(11): 533-542. URL disponible en: <http://www.jabfm.org/cgi/content/full/16/6/533>
14. Parmet S, Lynn C, Glass RM. Síndrome del túnel carpiano. *JAMA* 2002; 288(1): 1310. URL disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/288/10/1310/DC1/1>

15. Barcenilla A, March LM, Chen JS, Sambrook PN. Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: a meta-analysis. *Rheumatology* 2012; 51: 250-61.
16. Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S, MacGregor AJ, Spector TD. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 275-9.
17. Nathan PA, Istvan JA, Meadows KD: A longitudinal study of predictors of research defined carpal tunnel syndrome in industrial workers: findings at 17 years. *J Hand Surg Br* 2005; 30: 593-9.
18. Harris-Adamson C, Eisen EA, Dale AM, Evanoff B, Hegmann KT, Thiese MS, Kapellusch JM, Garg A, Burt S, Bao S, Silverstein B, Gerr F, Merlino L, Rempel D. Personal and workplace psychosocial risk factors for carpal tunnel syndrome: a pooled study cohort. *Occup Environ Med* 2013; 70(8):529-37
19. Deahl MP. Lithium-induced carpal tunnel syndrome. *Br J Psychiatry* 1988; 153:250-1
20. Ferry S, Hannaford P, Warskyj M, Lewis M, Croft P. Carpal tunnel syndrome: a nested case-control study of risk factors in women. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 566-74
21. Mieog JS, Morden JP, Bliss JM, Coombes RC, van de Velde CJ; IES Steering Committee. Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2-3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 420-32.
22. Sibley PA, Mandel RJ. Atraumatic acute carpal tunnel syndrome in a patient taking dabigatran. *Orthopedics* 2012; 35(8):e1286-9.
23. Sauzet O, Carvajal A, Escudero A, Molokhia M, Cornelius VR. Illustration of the weibull shape parameter signal detection tool using electronic healthcare record data. *Drug Saf.* 2013 Oct;36(10):995-1006.
24. Jones DG, Savage R, Highton J. Synovitis induced by alendronic acid can present as acute carpal tunnel syndrome. *BMJ.* 2005 Jan 8;330(7482):74.
25. Lindquist M. The WHO adverse reaction database: basic facts. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2004. Available at <http://www.who-umc.org/graphics/4789.pdf> (last accessed 23 January 2010).
26. Norén GN, Orre R, Bate A, Edwards IR. Duplicate detection in adverse drug reaction surveillance. *Data Mining Knowledge Discovery* 2007; 14: 305–28.
27. Almenoff J, Tønning JM, Gould AL, Szarfman A, Hauben M, Ouellet-Hellstrom R, Ball R, Hornbuckle K, Walsh L, Yee C, Sacks ST, Yuen N, Patadia V, Blum M, Johnston M, Gerrits C, Seifert H, Lacroix K. Perspectives on the use of data mining in pharmaco-vigilance. *Drug Saf* 2005; 28: 981–1007.

- 28 Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, Begaud B. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 513–8.
- 29 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 3–10.
- 30 Stricker BH, Tijssen JG. Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1177–84.
31. Ficha Técnica Fosamax. http://www.msd.es/static/section/images/ft_fosamax_10mg_tcm2353-290469.pdf
32. Ficha Técnica Adrovanse 70mg/2800UI. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000759/WC500022038.pdf
33. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 127–40.
34. <http://www.endo-dm.org.tw/db/jour/2/202/5.pdf>
35. *Ann Intern Med.* 1978 Jun;88(6):804-5. Carpal tunnel syndrome secondary to carpo-pedal spasm. Massey EW, O'Brian JT, Georges LP. PMID: 666139