

## **Agradecimientos.**

- Agradecemos a Dios por guiarme siempre en mi vida en todo lo que hago.
- A mis padres por sus sacrificios que hoy me permiten que soy un ser útil a mi sociedad.
- Al Dr. Alfonso Carvajal, el tutor de este trabajo, por su paciencia, sus consejos, su buen humor a lo largo de todo este trabajo.
- A los responsables de la Casa del Estudiante de la Universidad de Valladolid que siempre se preocupan por nuestras inquietudes como becario.
- A mis amigos, Djhon y Mizette, por sus apoyos y sus consejos en todo tipo de momento.
- Al Profesor Dr. Manuel Gayoso, por su apoyo incondicional durante todo el curso académico.
- A mis queridas Dapheney y Bernadette que siempre me acompañan en los momentos difíciles.
- Un agradecimiento especial a Antonio del departamento de Estadística de la facultad de Medicina de Valladolid por la búsqueda de los datos.

## Índice.

### **1. Introducción**

1.1.	Enfoque histórico de los bisfosfonatos.....	5
1.2.	Características químicas.....	5
1.3.	Mecanismo de acción de los bisfosfonatos.....	8
1.3.1.	Mecanismo de acción de los bisfosfonatos no nitrogenados.....	10
1.3.2.	Mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados.....	10
1.4.	Farmacocinética.....	11
1.5.	Clasificación de los bisfosfonatos.....	12
1.6.	Bisfosfonatos disponibles en España.....	15
1.7.	Reacciones adversas de los bisfosfonatos.....	16
1.8.	Justificación y objetivos.....	22
1.9.	Objetivos.....	23

### **2. Metodología.....24**

2.1.	Método.....	25
2.2.	Diseño del estudio.....	25
2.2.1.	Odds Ratio.....	25
2.3.	Análisis estadístico.....	26
2.3.1.	Estadística descriptiva.....	27
2.3.2.	Estadística inferencial.....	27

2.4. Intervalo de confianza.....	28
<b>3. Resultados.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Discusión.....</b>	<b>33</b>
<b>5. Conclusión.....</b>	<b>36</b>
<b>6. Bibliografía.....</b>	<b>38</b>

## 1. Introducción.

### 1.1. Enfoque histórico de los bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos fueron publicados por primera vez en 1969 en la revista Science and Nature. Veinte años después, estas drogas fueron utilizadas para las disfunciones óseas (**Fleish et al., 1969**). Una vez que el valor clínico potencial del bisfosfonato fue primeramente apreciado en la década de 1970, los esfuerzos de investigación se centraron en el desarrollo de compuestos más potentes en la actividad antireabsortiva, pero sin capacidad para inhibir la mineralización.

En las últimas tres décadas, los bisfosfonatos han sido desarrollados como medicamentos para diversas enfermedades óseas para aplicación dental y alteraciones del metabolismo del calcio. Por lo tanto, las características biológicas de los bisfosfonatos se conocen desde hace tres décadas cuando se publicó el primer informe por un grupo de autores de 1968.

El concepto derivó de los estudios anteriores sobre pirofosfato inorgánico, donde se había encontrado que el plasma y la orina contienen compuestos que inhiben la precipitación de fosfato de calcio y que parte de esta actividad inhibitoria era debida a este pirofosfato inorgánico, un compuesto que previamente no había descrito en la literatura científica. Fue entonces cuando el pirofosfato demostró que afectaba in vitro la formación y disolución de los cristales de fosfato de calcio. Este efecto fue similar con el carbonato de calcio, razón por la cual habían sido utilizados en detergentes.

Desde que el pirofosfato se demostró capaz de inhibir la calcificación ectópica in vivo, se pensó que podría actuar como un regulador fisiológico de la calcificación, y también la descalcificación in vivo aunque su descalcificación local está determinada por la actividad de las pirofosfatasas locales. Debido a su falta de acción cuando se administra por vía oral y su rápida hidrólisis cuando se administra por vía parenteral, el pirofosfato se usa de forma terapéutica solo en la gammagrafía y contra el cálculo dental. Esto llevó a buscar análogos que mostraran actividades físico-químicas

similares, pero resistentes a la hidrólisis enzimática y, por lo tanto no se degraden metabólicamente. (**Fleisch 1998**)

**Berenson en 1998** observó que el uso de pamidronato mejoraba la supervivencia y disminuía las complicaciones óseas. Este y otros estudios llevaron a propugnar estas drogas de forma indefinida.

Según **Russell (2008)** los fármacos como el etidronato, hubo una diferencia 10 veces menor entre la dosis que inhibe la mineralización y la dosis que reduce la reabsorción ósea. Sin embargo, el perfil del clodronato que surgió de los primeros estudios, perfila que esto podría no ser una propiedad universal de los bisfosfonatos y, de hecho, la inhibición de la reabsorción ósea podría ser alcanzada sin ningún tipo de alteración de la mineralización.

En ciertos individuos con ciertas patologías que afectan el sistema óseo, el proceso de aposición y reabsorción ósea puede estar alterado. Por ello es importante conocer el efecto que puede tener el uso de bisfosfonatos ya que estos fármacos son los que se prescriben para estas patologías.

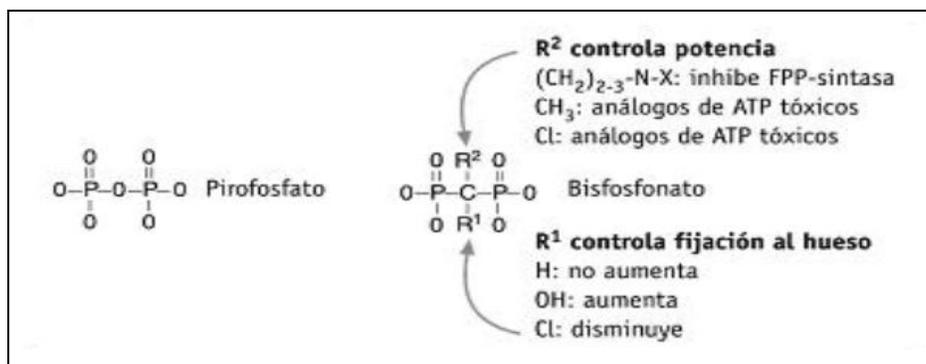
## **1.2. Características Químicas**

Los bisfosfonatos presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Cuando las dos uniones están localizadas en el mismo átomo de carbono, el compuesto es llamado bisfosfonato geminal (**Fleisch 1998**). En la literatura estos compuestos son llamados normalmente "Bisfosfonatos". La sustitución es conferida por la sustitución de un átomo de carbono en vez de un átomo de oxígeno para conectar los dos fosfatos (**Russel 2008**). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidéz a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos.

La estructura del núcleo de los bisfosfonatos solo difiere de los pirofosfatos inorgánicos en que los bisfosfonatos contienen un carbono no hidrolizable central

donde los grupos de fosfatos de acompañamiento de este carbono central se mantienen (**figura 1**). A diferencia de los pirofosfatos, casi todos los bisfosfonatos en el uso clínico actual también tienen un grupo hidroxilo unido al carbono central (posición R1) (**Drake 2008**).

**Figura 1. Estructura química de los bisfosfonatos.**



Los dos grupos fosfatos tienen doble acción, por uno se requieren para unir al hueso mineral y por otro las células mediadoras de actividad antireabsortiva (Russel 2008). Estos grupos de acompañamiento de fosfato proporcionan a los bisfosfonatos una fuerte afinidad por los cristales de la hidroxiapatita en los huesos, considerando que el grupo hidroxilo aumenta aún más la capacidad de un bisfosfonato de un calcio.

En conjunto, el fosfato y los grupos hidroxilo crean una interacción terciaria en lugar de una binaria entre los bisfosfonatos y la matriz ósea, lo que les da su notable especificidad por el hueso. Aunque los grupos de fosfato e hidroxilo son esenciales para la afinidad de los bisfosfonatos con la matriz ósea, las estructuras de la fracción final (posición R2, vinculadas al carbono central, son el principal determinante en la potencia de un bisfosfonato para la inhibición de la resorción ósea. La presencia de un

átomo de nitrógeno o un grupo amino aumenta la potencia antireabsortiva del bisfosfonato de 10 a 100 000, en relación con los primeros bisfosfonatos tales como el etidronato **(Drake 2008)**.

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de los osteoclastos que por interacción con estas células producen disminución de la reabsorción ósea. Se utilizan habitualmente en pacientes con cáncer avanzado, metástasis óseas e hipercalcemia maligna, entre otras etc...

### **1.3. Mecanismo de acción de los bisfosnatos.**

El mecanismo de acción de los bisfosfonatos ha sido revisado por Roelofs et al. Existen estudios que han demostrado que los bisfosfonatos eran capaces de inhibir la calcificación cuando están unidos a los cristales de hidroxapatita. Esta hipótesis demuestra que la regulación de los bisfosfonatos podría guardar cierta relación con el mecanismo por el que se regula la mineralización ósea.

Los efectos fisicoquímicos de una grande parte de los bisfosfonatos son similares a sus análogos naturales, los pirofosfatos inorgánicos. De hecho, inhiben la formación y la agregación de cristales de fosfatos cálcicos. También, los bisfosfonatos al retrasar la disolución de los cristales de hidroxapatita favorece la investigación hacia la acción de estos compuestos en la reabsorción in vivo del hueso. Estos compuestos tienen cierta afinidad por la superficie de la fase sólida del fosfato cálcico pues, por eso se unen dentro del calcio por quimioabsorción. Así, la retención esquelética de los bisfosfonatos depende de puentes de unión en la hidroxapatita. Los bisfosfonatos son localizados en los lugares donde existe una remodelación ósea activa y que los que no son captados en el esqueleto son eliminados por la excreción renal **(Drake, 2008)**.

Los bisfosfonatos por su capacidad de unirse a iones divalentes como el  $\text{Ca}^{2+}$  y por lo tanto, se elimina rápidamente de la circulación. Esto da como resultado una absorción eficaz de los bisfosfonatos en los osteoclastos por endocitosis y explica su selección selectiva sobre estas células. Otros tipos de células que internalizan los bisfosfonatos

por endocitosis son los osteoblastos, los macrófagos, las células epiteliales y endoteliales, los monocitos circulantes y neoplásicas, las células relacionadas con el mieloma y del tumor prostático.

Según los estudios, además de la inhibición de los osteoclastos, los bisfosfonatos nitrogenados más potentes también inhiben la metástasis ósea y reducen la carga tumoral de los tumores óseos. Es cierto que los bisfosfonatos varían en su potencia, comparten la capacidad de persistir en el hueso durante un periodo prolongado en el que no se aprecia metabolización. De forma general, los bisfosfonatos alteran el microambiente del hueso por lo que es menos favorable para la colonización de las células tumorales. Sin embargo, estos cambios también alteran los mecanismos homeostáticos del hueso y probablemente sean menos favorables para las células óseas normales **(Melo, 2005)**.

Sus efectos están mediados por la inhibición de los osteoclastos. Aunque su modo específico de inhibición es desconocido, han sido aportadas varias hipótesis. Dentro de las cuales están:

- Inhibición del desarrollo de osteoclastos a partir de osteoclastos.
- Aumento de apoptosis de osteoclastos.
- Estimulación de inhibición del factor de osteoclastos.
- Prevención del desarrollo de osteoclastos a partir de los precursores de la medula ósea.
- Reducción de la actividad de los osteoclastos.
- Reducción de la replicación de las metaloproteinasas de la matriz.

Como resultado la reducción de la actividad osteoclástica, junto a la reducción de la reabsorción ósea y todo esto apoya las publicaciones que incluyen la reducción de la hipercalcemia en algunos tumores malignos y la reducción de osteolisis en las metástasis óseas además de mejoras algunos casos como la Enfermedad de Paget.

### **1.3.1. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos no nitrogenados.**

Los bisfosfonatos no nitrogenados son incorporados en los análogos  $\beta$ ,  $\gamma$ -metileno no hidrolizables de la adenosina trifosfato (ATP), por las reacciones de las amino-tRNA sintetasa que normalmente participan en la activación de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas. La inducción de la apoptosis de los osteoclastos a raíz de la comunicación intracelular de tales metabolitos (AppCP) parece el principal modo de acción de estos bisfosfonatos.

Los análogos no hidrolizables de ATP del clodronato inhiben la adenina nucleótido translocasa en la membrana mitocondrial. Se supone que esto afecta la permeabilidad de la mitocondria e inicia la activación de caspasas que es un paso irreversible hacia la muerte celular por apoptosis (**Rogers 2003**) (**Diel 2007**).

### **1.3.2. Mecanismos de acción de los bisfosfonatos nitrogenados.**

La enzima Farnesil pirofosfato sintetasa (FPFS) considerada como la reguladora en la vía mevalonato es el principal objetivo enzimático de los bisfosfonatos nitrogenados para inhibir la reabsorción ósea. Esta vía, innata en las células de los mamíferos, provee de moléculas de lípidos esenciales, así como de colesterol e isoprenoides, este último necesario para la prenilación postransduccional de pequeñas GTPasas, que aumenta la aceleración de HMG-CoA (**Kavanagh 2006**). Estas GTPasas son proteínas de sensibilización que, cuando están activadas regulan varias propiedades estructurales y procesos importantes para la función de los osteoclastos, incluyendo la morfología, disposición del citoesqueleto, el tráfico vesicular y el mantenimiento de la membrana. El tráfico vesicular en los osteoclastos es responsable de la concentración y transporte de las enzimas que intervienen en la reabsorción del hueso. Por tanto estas pequeñas GTPasas son esenciales para la función de los osteoclastos y su inhibición conlleva a la apoptosis celular.

La reabsorción ósea requiere la desmineralización secuencial y la disolución de la matriz de colágeno se produce en la región del borde en cepillo de los osteoclastos. El

borde en cepillo crea compartimento acidificado en la célula y la superficie del hueso. El mineral es removido desde el hueso, dejando al cubierto al colágeno óseo que es degradado por enzimas colagenolíticas. Cuando el tráfico vesicular y la membrana son inhibidos en el osteoclasto, las actividades que faciliten la reabsorción del hueso también se reducen.

Estas propiedades son dosis dependientes así pues en concentraciones relativamente bajas, están inhibidas la actividad funcional, que implica el citoesqueleto, el tráfico vesicular, y la conformación de la membrana que están relacionadas con la disolución mineral ósea y la degradación del colágeno.

En concentraciones mayores, se inhibe la diferencia de los osteoclastos. Por último, a una concentración cercana al 100  $\mu\text{M}$ , se induce la apoptosis de osteoclastos. Estas acciones implican que los bisfosfonatos sean excelentes inhibidores de la resorción ósea a nivel de los tejidos (**KimmeI 2007**).

#### **1.4. Farmacocinética.**

Los bisfosfonatos son compuestos de gran polaridad, por lo que su biodisponibilidad por vía oral es de 1-2%. La absorción se realiza por difusión pasiva en estomago e intestino, por lo que la presencia intraluminal de alimentos dificulta la absorción, lo que hace que se recomiende su ingestión por la mañana, en ayunas, 30 minutos antes de ingerir alimentos y con un volumen suficiente de agua para favorecer su dispersión en el estómago. Los pacientes deben evitar tomar otros líquidos o alimentos al menos durante la media hora siguiente. Además, se recomienda que no estén en decúbito durante ese periodo, para evitar el reflujo y la aparición de lesiones esofágicas. La vida media de los bisfosfonatos en el torrente sanguíneo es muy corta y oscila entre los 30 minutos y las 2 horas, pero una vez absorbidos por el tejido óseo, pueden persistir durante más de 10 años en los tejidos esqueléticos, dependiendo su liberación a la circulación del índice de recambio celular. Aproximadamente el 50-60% de la dosis absorbida se incorpora al hueso y el resto es eliminado casi en su totalidad por el riñón. No se metabolizan debido a que su alta liposolubilidad les confiere una elevada

resistencia a las vías metabólicas Como hemos mencionado, las principales limitaciones de los bisfosfonatos orales son su pobre absorción y sus efectos adversos sobre el tracto digestivo, sobre todo la irritación esofágica. Además, la pauta de administración oral es incómoda para muchos pacientes y se hace imposible llevarla a cabo en enfermos encamados de forma transitoria o prolongada. Por estas razones, es importante disponer de otras vías de administración, especialmente de la vía intravenosa. Recientemente se ha descubierto que los bisfosfonatos también pueden ser biodisponibles por vía nasal y cutánea (**Vidal MA, 2011**).

### **1.5. Clasificación de los bisfosfonatos.**

La diferencia entre los bisfosfonatos está dada por la unión del carbono geminal de la cadena lateral y la presencia o ausencia de un átomo de nitrógeno o no en dicho grupo.

#### A. Según vía de administración.

- a) Vía intravenosa: pamidronato (Aredia) o ácido zoledrónico (Zometa) utilizados en la prevención de metástasis en los procesos cancerosos.
- b) Vía oral: Alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel) y otros derivados que sirven para el tratamiento de la osteoporosis.

#### B. Según composición química.

##### **Contienen nitrógeno (NBPs)**

Alendronato

Ibandronato

Incadronato

Alfadronato

Pamidronato

Risendronato

**No contienen nitrógeno (No NBPs)**

Clodronato

Etidronato

Tilendronato

**C .Según las generaciones. (Bisfosfonatos, Clara Cecilia Marín)**

a) Primera generación

-Etidronato

-Clodronato

b) Segunda generación

-Tilendronato

-Alendronato

-Pamidronato

c) Tercera generación

-Risedronato

-Ibandronato

-Zolendronato.

**Clasificación según los efectos adversos.**

(Elsevier Doyma, Reumatología Clínica, 2011)

**B. Según los efectos adversos:**

1. Efectos adversos extraóseos

-Gastroesofágicos

-Oculares

- Renales
- Hipocalcemia
- Respuesta de fase aguda
- Fibrilación auricular
- Gestación y lactancia
- Miscelánea

## 2. Efectos adversos óseos

- Dolor músculo-esquelético
- Sobresupresión del remodelado
- Fracturas atípicas
- Osteonecrosis de los maxilares

### **Clasificación de los efectos adversos según frecuencia de aparición. (Ingo J. Diel, 2007)**

#### a) Común

- Toxicidad renal
- Reacciones de fase aguda
- Toxicidad digestiva

#### b) Raro

- Hipocalcemia (sintomático)
- Complicaciones oculares (retinitis, uveítis, escleritis)
- Asma (sensible a la aspirina)
- Eritema
- Flebitis
- Alteración del gusto
- Efectos secundarios en el sistema nervioso central.

**c) Emergente**

- Osteonecrosis de los maxilares

**1.6. Bisfosfonatos disponibles en España y sus potencias.**

Bisfosfonato	Fecha alta	Nitrogenado	Administración	Potencia
Etidrónico	1982	No	Oral	1
Clodrónico	1995	No	Oral	10
Tiludrónico	1997	No	Oral	50
Alendrónico	1994	Sí	Oral	1.000
Risedrónico	2000	Sí	Oral	1.000
Ibandrónico	2004	Sí	Oral/IV	1.000
Pamidrónico	1998	Sí	IV	1.000-5.000
Zoledrónico	2003	Sí	IV	≥ 10.000

## 1.7. Reacciones adversas de los bisfosfonatos.

Los estudios en humanos han revelado ciertos efectos adversos significativos. Se requiere tener precaución con la mayoría de los efectos adversos, pero sólo se ven de vez en cuando, y no es seguro hasta qué punto son realmente relacionados con los fármacos (**Fleisch, 1998**).

### Fibrilación auricular

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

Los primeros indicios de que los bisfosfonatos pueden causar un aumento en la incidencia de arritmias provienen del estudio HORIZON publicado en 2007 con zoledronato (**Black DM, 2007**). Los bisfosfonatos se acumulan en la pared arterial, donde pueden o no prevenir la arterioesclerosis. También pueden reducir la fuerza contráctil de las arterias humanas. Se esperaba que ambas acciones redujeran potencialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en el modelo de aterosclerosis en ratones *knockout* para apolipoproteína E, los bisfosfonatos promueven la inflamación arterial (**Shimshi M et al. 2005**), abriendo la posibilidad de que los bisfosfonatos puedan ser protrombogénicos en arterias ateroscleróticas.

## **Disfunciones renales.**

La mayor preocupación se refiere a los efectos secundarios en la funcionalidad renal. Todos los bisfosfonatos son potencialmente tóxicos para los riñones puesto que el mieloma puede influenciar la funcionalidad renal (por ejemplo, a causa de un daño proteico asociado al mieloma o a altas concentraciones de calcio en la sangre), la posibilidad de efectos colaterales en los riñones es muy importante.

El pamidronato por ejemplo fue estudiado ampliamente por unos 10 años. La principal toxicidad evidenciada por este fármaco está representada por la pérdida proteica en la orina (albuminuria o síndrome nefrótica) ante dosis mayores a las recomendadas (por ejemplo, 180 mg contra 90 mg) y/o administrada con frecuencia mayor en cuanto a los esquemas de dosificación recomendados (por ejemplo, cada 2 semanas contra 1 vez al mes). Se trata de un efecto secundario por lo general reversible, en base a la dosis y/o con adecuación de la dosis o, en caso de rara gravedad, interrupción del tratamiento con pamidronato. Los casos con daños irreversibles enregistrados fueron rarísimos. **(International Myeloma Foundation, 2006).**

## **Osteonecrosis de los maxilares (ONM).**

Es una lesión ósea poco frecuente secundaria a la isquemia ósea. Los primeros casos se publicaron en 2003 y 2004, y desde entonces se han incrementado los casos descritos en la literatura de ONM relacionada con la toma de estos medicamentos.

La American ASBMR (**American Society for Bone and Mineral Research**) ha recomendado la utilización de la siguiente definición de la ONM: "un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula". La patogenia de la ONM se desconoce, pero parece que se basa en la acción de los bisfosfonatos sobre el metabolismo del Ca/P y los osteoblastos, que indirectamente inhiben la neoangiogénesis ósea y lesionan el endotelio de los pequeños vasos. Los maxilares están sometidos a un estrés constante, se producen micro fracturas y el hueso se vuelve quebradizo e incapaz de reparar estas micro-fracturas. **(Seguridad de los bisfosfonatos, M.A.Vidal, 2011)**

Si además estas micro fracturas se exponen al medio oral (como en el caso de una exodoncia) son infectadas por la flora y evoluciona hacia una osteomielitis que destruye el hueso. Entre los factores de riesgo destacan: el diagnóstico de cáncer (especialmente de mama), el tratamiento concomitante con quimioterapia, radioterapia y corticoides, la infección o la patología oral preexistente y la presencia de anemia o de alteraciones de la coagulación. Los bisfosfonatos nitrogenados endovenosos (pamidronato y zoledronato) tienen una incidencia de complicaciones mucho más elevada (riesgo estimado de osteonecrosis de 0,8-12%), las lesiones aparecen antes (6 meses) y son mucho más agresivas y complicadas de resolver. La ONM por bisfosfonatos suele aparecer entre 4 meses y 6 años de iniciado el tratamiento con bisfosfonatos. En el caso de los bisfosfonatos orales el tiempo medio de consumo es de 5,6 años. Mientras que cuando la administración es intravenosa el tiempo de exposición es inferior a un año: 9,3 meses para el ácido zoledronico y 14,1 para el pamidronico. Las lesiones se desarrollan con más frecuencia en zonas en las que se ha practicado una cirugía; como es el caso de extracciones dentales, apicectomias, cirugías periodontales y colocación de implantes dentales.

### **Fracturas atípicas por fragilidad.**

Las fracturas por estrés constituyen un padecimiento bien conocido en ortopedia, descrito por primera vez en 1885 y que hoy en día afecta principalmente a atletas muy activos. Las fracturas por estrés ocurren como consecuencia de un desequilibrio entre la acumulación de microlesiones y la remodelación reparativa. En el año 2005 se describieron los primeros casos de fractura espontánea de fémur con retraso de resolución en pacientes tratados con alendronato durante un periodo superior a tres años. Desde entonces se han seguido publicando casos similares. Suele tratarse de mujeres de edad avanzada que reciben durante años alendronato para el tratamiento de la osteoporosis u osteopenia y que presentan una fractura espontánea de diáfisis proximal de fémur o subtrocantariana. **(M.A. Vidal et al. 2011)**

Parece que es debido a una excesiva supresión del recambio óseo, dando lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea. El patrón radiológico es típico y consiste en una fractura simple horizontal u oblicua con un

ángulo  $\leq 30^\circ$  asociada a una típica hipertrofia de la diáfisis cortical. Algunos pacientes han presentado incluso fractura de ambos femures.

### **Reacciones de Fase Aguda.**

La reacción de fase aguda con bisfosfonatos parenterales consiste en fiebre, mialgia, agotamiento y en muchos casos dolor óseo. Los síntomas son de alivio espontáneo en horas o algunos días; a menudo es útil el tratamiento sintomático con paracetamol y otros analgésicos o antipiréticos. Este tipo de evento adverso generalmente es más marcado después de la primera infusión que después de las dosis subsecuentes. En 1997, Thiebaud y su grupo **(Thiebaud D et al., 1997)** demostraron que el pamidronato, el clodronato y el zoledronato aumentaron la liberación de citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF-alfa en cultivos de sangre total y que los aumentos en proteína C reactiva, TNF-alfa e IL-6 se observaron en el plazo de tres días a partir de una dosis única de pamidronato. Los pacientes que recibieron zoledronato para tratar metástasis óseas respondieron con aumentos de IL-6 y TNF-alfa, cuya concentración más alta se observó en el subgrupo de pacientes que tuvieron fiebre **(Dicuonzo G, 2003)**. De manera interesante, hay una correlación entre la capacidad de los bisfosfonatos que contienen nitrógeno de estimular la proliferación *in vitro* de células T CD3+  $\gamma$ ,  $\delta$  y su capacidad de inhibir la FPP sintasa. Thompson y Rogers demostraron que esta inducción podría evitarse mediante la administración de mevastatina o lovastatina *in vitro*.

### **Alteraciones oculares.**

La afectación ocular inflamatoria es un efecto adverso raro de los bisfosfonatos; se han descrito conjuntivitis, uveítis, iritis, escleritis y epiescleritis **(French DD, 2003)** **(Richards JC, 2006)**. La mayoría de los casos publicados están relacionados con la administración de pamidronato y alendronato, pero también se han descrito con risedronato, clodronato e ibandronato. Otras reacciones como visión borrosa o anormal, o conjuntivitis también se han descrito con etidronato y tiludronato.

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido tres notificaciones de reacciones oculares por alendronato (conjuntivitis, alteración de la visión y dolor ocular) y dos por risedronato (dolor ocular con alteración de la visión y escleritis). **(Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña, 2005).**

Se han propuesto algunas recomendaciones para el manejo de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan efectos adversos oculares **(Fraunfelder FW, 2003).**

- a) Los pacientes con pérdida visual o dolor ocular deben ser enviados a un oftalmólogo.
- b) Una conjuntivitis inespecífica raramente requiere tratamiento y se suele aliviar o desaparecer a pesar de seguir el tratamiento con el bisfosfonato. Sólo en algunos casos puede ser necesaria la administración de un AINE en colirio.
- c) Los casos de uveítis anterior o posterior pueden ser graves. Requieren tratamiento típico y, en algunos casos, sistémico. Puede ser necesario retirar el bisfosfonato con el fin de resolver la inflamación.
- d) En caso de epiescleritis puede ser necesario tratamiento típico, pero no es preciso suspender la administración del bisfosfonato.
- e) Ante una escleritis, se debe iniciar tratamiento y retirar el bisfosfonato.

### **Reacciones cutáneas.**

Las reacciones severas, tales como el síndrome de Stevens- Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son muy raras (menos de 1 en 10,000 pacientes) **(Musette P,2010)** pero las reacciones cutáneas como la urticaria y el prurito no lo son **(Phillips E,1998)**. La erupción cutánea está entre las 15 razones más frecuentes para interrumpir el tratamiento con alendronato. Mediante el uso de la técnica de vigilancia prescripción evento, Barrera y col. recibieron informes de la práctica general acerca de 42 casos de reacciones cutáneas, las cuales fueron clasificadas como posibles o probablemente relacionadas con el fármaco, entre 13,180 pacientes que recibieron risedronato, incluyendo un caso de síndrome de Stevens-Johnson.

## **Dolor Musculoesquelético.**

La FDA (**Food and Drug Administration**) en enero de 2008, declaró: "Existe la posibilidad severa e incapacitante en los huesos, a veces, las articulaciones y / o muscular (músculo-esquelético), dolor en pacientes que toman bisfosfonatos. El dolor musculoesquelético grave puede ocurrir en cuestión de días, meses o años después de empezar a tomarlos. Algunos pacientes han reportado un alivio completo de los síntomas después de suspender el bisfosfonato, mientras que otros han informado de la resolución lenta o incompleta. Este dolor musculoesquelético grave está en contraste con la respuesta de fase aguda caracterizada por fiebre, escalofríos, dolor óseo, mialgias y artralgias, que a veces acompañan a la administración inicial de bisfosfonatos por vía intravenosa y puede ocurrir con la exposición inicial a la dosis de una vez por semana o una vez al mes de los bisfosfonatos orales .

Los síntomas relacionados con la respuesta de fase aguda tienden a resolverse durante varios días con el uso continuado de drogas. Entre 1995 y 2002, la FDA recibió informes de intensos dolores de huesos, articulaciones y / o dolor muscular que se desarrollaron en 112 mujeres y cuatro hombres después de comenzar la terapia con alendronato. El dolor afecta los huesos, articulaciones y músculos en todo el organismo, y era a veces migratorio. Fue descrito a menudo como "grave, extrema, a minusvalías o incapacidades".

La aparición de dolor después de comenzar la terapia con alendronato osciló entre el mismo día a 52 meses. La FDA recibió seis informes de intensos dolores de huesos, dolor muscular o articular para risedronato. Bock et al. estudiaron la incidencia de alteraciones musculoesqueléticas en una gran cohorte de pacientes con osteoporosis que recibieron tratamiento con alendronato. Sólo los eventos que comienzan dentro de 48 horas después de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos y sin ninguna otra causa evidente fueron evaluados. Ninguno de los pacientes tratados con alendronato 10 mg / día o risedronato 5 mg / d ha experimentado importantes alteraciones musculoesqueléticas.

Los autores sugieren que el pre-tratamiento con una dosis diaria de bisfosfonato durante unas dos semanas antes de cambiar al régimen de una vez por semana puede desensibilizar a los pacientes.

La base patológica de los dolores asociados a los efectos adversos de los bisfosfonatos sigue sin determinarse, en la mayoría de los casos. Se informaron varios casos de sinovitis asociados a bisfosfonatos, confirmados por pruebas de reexposición positiva. Un caso de poliartritis aguda y mialgia con las pruebas de reexposición positiva se produjo 12 horas después de la primera ingestión de alendronato 70 mg. La deficiencia grave de vitamina D, con 25-hidroxivitamina D a menos de 20 nmol / L, no es infrecuente en los pacientes ancianos con osteoporosis y puede llevar a osteomalacia clínica con un fuerte dolor músculo-esquelético que implica la baja de la espalda, la pelvis, muslos y las costillas. La falta de prescribir vitamina D y suplementos de calcio junto con el bisfosfonato puede causar osteomalacia clínica durante la terapia con bisfosfonatos para la osteoporosis.

### **1.8. Justificación**

Los bisfosfonatos están adquiriendo una importancia terapéutica cada vez mayor debido a su gran utilidad en un conjunto de patologías óseas. Paralelamente al incremento de su uso, se están viendo casos de difícil solución como la osteoporosis, el cáncer esofágico, la enfermedad de Paget entre otros y con una importante afectación de la calidad de vida de los pacientes en tratamientos con estos fármacos sobretodo los que se asocian al uso de los aminobisfosfonatos.

Se han iniciado estudios observacionales con el objetivo de conocer la incidencia del dolor musculoesquelético en este tipo de pacientes y el papel que pueden tener en su aparición otros factores de riesgo como el tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

Debido a los datos de farmacovigilancia, se han actualizado las fichas técnicas y prospectos de pamidronato y ácido zoledrónico con objeto de incluir información de seguridad así como recomendaciones específicas basadas en opiniones de expertos.

Dada la actual escasez de información sobre la verdadera incidencia, los factores de riesgo, el enfoque de estudio tanto en la prevención como en el tratamiento de esta entidad, os basaremos nuestro trabajo sobre las características fundamentales, los casos expuestos y no expuestos de acuerdo a los factores pronósticos a los cuales los pacientes están sometidos.

## **1.9. Objetivos.**

### **Objetivos Generales:**

Conocer si los bisfosfonatos se asocian con alteraciones musculoesqueléticas.

### **Objetivos específicos:**

1. Conocer la fuerza de la asociación entre la exposición a bisfosfonatos y la aparición de alteraciones musculoesqueléticas.
2. Conocer la influencia de ciertos factores pronósticos en la aparición de alteraciones musculoesqueléticas asociadas a bisfosfonatos.

## **2. Metodología y Diseño.**

## 2.1. Método:

Nuestra muestra está constituida por 59475 mujeres en edades posmenopáusicas, con 19 825 mujeres expuestas a los bisfosfonatos frente a 39 650 mujeres no expuestas. La obtención de datos se realizó a partir del departamento de estadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid en la base de datos "THIN". Analizamos los datos estadísticos con el paquete software R versión 2.15.0.

### **Base de datos " THIN" (Dra. Ana Ruigómez, CEIFE, Madrid)**

"THIN"(The Health Improvement Network: La Red de la mejoría de la Salud) es una base de datos creada en Inglaterra en 2003 por dos compañías: EPIC e In Practice Systems. El sistema y las características de THIN son prácticamente idénticas a las de GPRD (General Practice Research Database: Base de datos Generales para la Búsqueda Práctica). THIN cubre actualmente unos 300 centros de salud e incluye información con más de 15 años de datos históricos.

## 2.2. Diseño del estudio.

Estudio observacional de tipo cohorte, con recogida de los datos de manera retrospectiva, sobre los efectos de distintas pautas de administración de los bisfosfonatos en las mujeres posmenopáusicas.

### 2.2.1. Odds Ratio.

Es un estimador no sesgado con el menor error posible. En los casos de enfermedades poco frecuentes, el OR es un buen estimador del Riesgo Relativo (RR) que corren los individuos expuestos al fármaco de contraer la enfermedad investigada. A continuación representamos la típica tabla de contingencia (Figura 2), o tabla de 2 x 2 que se obtiene al investigar la asociación entre una enfermedad (C) y la exposición a un factor de riesgo que fue un fármaco (F) determinado (**Farmacoepidemiología, Alfonso Carvajal, 1993**).

Calculo del Odds Ratio (OR): 
$$\frac{\frac{a}{a+b} \times \frac{a+b}{b}}{\frac{c}{c+d} \times \frac{c+d}{d}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc} = OR$$

Cuando:

- OR=1: la proporción de casos y controles entre los expuestos al fármaco es igual a la proporción de casos y controles no expuestos al fármaco, significa que no existe asociación entre el fármaco y la enfermedad.
- OR >1: existe una asociación entre fármaco y enfermedad tanto mayor cuanto sea el OR.
- OR < 1: el fármaco presenta un efecto protector frente a la enfermedad estudiada.

### 2.3. Análisis estadística.

La estadística es la ciencia que trata sobre recogida, organización, manipulación, análisis e interpretación de datos procedentes de observaciones bien empíricas o científicas y que el observador utiliza para describir hechos o para establecer relaciones causales. El estudio de la estadística puede ser enfocado desde una doble perspectiva: a) la del estadístico, como conocedor de las bases y fundamentos matemáticas de la estadística como ciencia y como método de trabajo y b) la del usuario, interesado en conocer y entender la lógica de la estadística, el cuándo y el cómo utilizarla como herramienta de trabajo que le permite estimar lo que puede o podría ocurrir y lo que ocurrió, determinar probabilidades, realizar inferencias y facilitar la toma de decisiones (**Roldán JLG, 1989**).

### 2.3.1. Estadística descriptiva.

Tiene como propósito caracterizar a los sujetos de estudio, para ello se realiza una distribución de probabilidades en la que se examina la distribución de la frecuencia de los valores para cada variable recogida, sirve de base para relevar los valores descriptivos básicos de la muestra, para variables categóricas revela la proporción de cada respuesta, para variables continuas revela su distribución, determina la consistencia interna de los datos, pone de manifiesto los valores perdidos de cada variable al compararlos con los esperados.

### 2.3.2. Estadística analítica inferencial.

Permite extrapolar conclusiones a poblaciones a partir de los resultados obtenidos en muestras. Se diferencia en una estadística paramétrica y no paramétrica.

- a. Estadística paramétrica: aplicable cuando las variables son cuantitativas, habitualmente se comienza realizando un diagrama de dispersión que informa acerca del tipo de dispersión pudiera existir entre las dos variables, lineal y no lineal.
- b. Estadística no paramétrica.

Se aplica cuando las variables son cualitativas. Se comienza haciendo una tabla 2 x 2, sobre la que hallar la proporción de cada variable y su asociación en forma de prevalencia relativa, la verificación de la hipótesis mediante un test estadístico (ji-cuadrado) señala si esta asociación no es debida al azar y el intervalo de confianza del 95% señala los valores de prevalencia relativa que tendrá el 95% de la población.

El análisis comparativo de las variables consideró que la hipótesis nula ( $H_0$ ) (existencia de una relación de dependencia entre las variables) se debería rechazar cuando la probabilidad mínima de rechazo llamado " p-valor" no sea superior a 0.05.

La decisión de rechazar o no la hipótesis nula se basa en el valor de la p: cuanto menor sea este valor ( $p < 0,05$ ), mayor será la evidencia en contra de  $H_0$  (se rechaza la

hipótesis nula) y, por tanto, mayor será la tendencia a concluir que la diferencia o la asociación en realidad existe (se acepta la hipótesis alternativa).

La prueba más empleada es **el test ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson**, aunque hay más:

- Prueba exacta de Fisher.
- Test ji-cuadrado de Mc Nemar.
- Test ji-cuadrado de tendencia lineal.
- Prueba Q de Cochran
- ❖ El test  $\chi^2$  se utiliza para analizar variables categóricas y para comparar proporciones (2 o más proporciones). Las pruebas de significación estadística del test  $\chi^2$  son aproximadas (significación asintótica); su exactitud es mayor a medida que aumenta el tamaño de la muestra.
- ❖ El **test de Mc Nemar** se emplea para comparar dos proporciones con datos emparejados.
- ❖ El **test Q de Cochran** se aplica para comparar tres o más proporciones con datos emparejados.
- ❖ La **prueba de Fisher** sí es exacta, por lo que es más recomendable para muestras pequeñas (y cuando las frecuencias esperadas sean  $<5$ ).
- ❖ El **test de Fisher** se utiliza para analizar variables categóricas, comparando 2 proporciones (tablas de 2 x 2). No exige ninguna condición de aplicación.

#### **2.4. Intervalo de Confianza (IC).**

El intervalo de confianza es un intervalo de valores alrededor de la media o proporción de la muestra que indica entre qué límites se encuentra el verdadero valor de la población con una confianza determinada. Generalmente, por convenio, se utiliza el **IC** con un nivel de confianza del 95% (IC 95%).

### **3. Resultados**

En primer lugar se presentan los resultados por grupos de las pacientes no expuestas entre la toma de los bisfosfonatos y la aparición de reacciones musculoesqueléticas. En segundo lugar se dan los resultados por grupos teniendo en cuenta la estimación de las reacciones musculoesqueléticas asociados al uso de los bisfosfonatos. Estos diferentes resultados se hallan a continuación:

**Tabla 1.** Tabla 2x2 que resume la relación entre la exposición a los bisfosfonatos y la aparición de reacciones musculoesqueléticas. Estudio de cohorte.

<b>Exposición</b>	<b>Reacción musculoesquelética</b>		
	<b>No</b>	<b>Sí</b>	
<b>No</b>	38698	952	39650
<b>Sí</b>	18855	970	19825
	57553	1922	59475

Bases de datos "THIN" del departamento estadístico de la Uva, Facultad de Medicina.

**Tabla 2.** Las características basales. Distribución de los expuestos y no expuestos, de acuerdo a ciertos parámetros.

	(%)	
	Expuestos (n=19 825)	No-expuestos (n=39 650)
Edad	72.1; 10.0	72.1; 10.0
<59	2674 (13.5)	5294 (13.4)
60-69	5134 (25.9)	10269 (25.9)
70-89	11402 (57.5)	22800 (57.5)
≥90	642 (3.2)	1287 (3.3)
Seguimientos	7.0 (2.3)	7.0 (2.4)
Fecha de Inicio	4.4 (2.3)	3.4 (2.3)
Nombre de consultas	5.0 (3.9)	2.2 (2.9)
<2 consultas	2948 (14.9)	21139 (53.3)
2-4 consultas	7813 (39.4)	12395 (31.3)
≥5 consultas.	9064 (45.7)	6116 (15.4)

Bases de datos "THIN" del departamento estadístico de la Uva, Facultad de Medicina.

**Tabla 3.** Estimación de los riesgos de reacciones musculoesqueléticas asociadas al uso de los bisfosfonatos. Valores crudos y ajustados por gravedad (número de visitas).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor Fisher</b>	<b>p-valor <math>\chi^2</math> de Pearson</b>
<b>Odds Ratio cruda</b>	2,09	1,91-2,29	$< 2,20 \cdot 10^{-16}$	$< 2,20 \cdot 10^{-16}$
<b>OR estratificadas<sup>1</sup></b>				
<b>&lt;2</b>	1,99	1,65-2,39	$1,70 \cdot 10^{-12}$	$8,02 \cdot 10^{-14}$
<b>2-4</b>	1,70	1,47-1,97	$1,33 \cdot 10^{-12}$	$7,67 \cdot 10^{-13}$
<b><math>\geq 5</math></b>	1,80	1,51-2,15	$1,53 \cdot 10^{-11}$	$3,017 \cdot 10^{-11}$
<b>OR combinada<sup>2</sup></b>	1,80	1,63-1,98	$3,93 \cdot 10^{-34}$	-

1 por número de visitas en los tres meses anteriores a la fecha del índice.

2 Cochran-Mantel-Haenzsel.

## 2. Discusión

La prescripción de los bisfosfonatos a las pacientes posmenopáusicas parece estar relacionada con un riesgo estadísticamente significativo de padecer posteriormente dolores musculoesqueléticos. Las pruebas estadísticas utilizadas en nuestro estudio confirman toda la posible asociación del dolor musculoesquelético a partir del tratamiento hecho con los bisfosfonatos. Los datos de la tabla 1 después de los cálculos hechos dan un OR crudo = 2,09 y un Índice de Confianza IC (95%): 1,91-2,29 significa que la toma de los bisfosfonatos asociado a las reacciones musculoesqueléticas es estadísticamente significativo. Y que la prueba exacta de Fisher proporciona un p-valor  $< 2,20 \cdot 10^{-16}$ , pues muy pequeña por lo que se rechaza la hipótesis nula  $H_0$ . El test ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson con un  $\chi^2 < 2,20 \cdot 10^{-16}$  rechaza la igualdad de proporciones.

La tabla 2 y 3 están estratificadas según los niveles de gravedad por el número de visitas al médico, según la edad y según la fecha de inicio de uso de los bisfosfonatos. Las pacientes expuestas (2948 =14,9%pacientes) con el número inferior a 2 visitas al médico tienen un OR (1,99) e IC (1,65-2,39) por lo que es estadísticamente significativa. La prueba de Fisher con el valor  $1,70 \cdot 10^{-12}$  por muy pequeña que sea, se rechaza la hipótesis nula  $H_0$ . La prueba ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson con el valor  $8,02 \cdot 10^{-14}$  rechaza la igualdad de proporciones.

En cuanto a los números de visitas al médico 2-4 (que corresponde a 7813=39,3% pacientes expuestas) con un OR (1,7); IC (1,47-1,97) y la prueba de Fisher con p-valor  $1,33 \cdot 10^{-12}$ , pues es estadísticamente significativa por lo que se rechaza la hipótesis nula  $H_0$ . Mientras que la prueba ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson con p-valor  $7,67 \cdot 10^{-13}$ , por ser muy pequeña pues rechaza la igualdad de proporciones.

La visita  $\geq 5$  (que corresponde a 9064=45,5% pacientes expuestas) con un OR (1,80); IC (1,51-2,15), y con un p-valor de la prueba de Fisher  $1,53 \cdot 10^{-11}$ , estadísticamente significativo, se rechaza la hipótesis nula. Y la prueba ji-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) con un p-valor  $3,017 \cdot 10^{-11}$  rechaza la igualdad de proporciones por ser muy pequeña.

El test de Cochran-Mantel-Haenzsel permite obtener un OR combinado de los estratos definidos anteriormente (tabla 3).

OR combinado: OR (1,80); IC (1,63-1,98). Es estadísticamente significativo, pues se rechaza la hipótesis nula.

Es cierto que nuestro estudio tiene sus limitaciones. Quizás lo más importante será que los pacientes no eran capaces de proporcionar evaluaciones sistemáticas del dolor. Un enfoque más riguroso del estudio habría que utilizar una escala de mediciones del dolor en todo este estudio de cohorte. Por lo que el mecanismo que se utiliza para recoger los datos podría subestimar la intensidad del dolor y la cantidad de pacientes asociados al uso de los bisfosfonatos que padecen del dolor musculoesquelético. Además, este estudio debe ser replicado en poblaciones demográficamente distintas para evaluar la consistencia de los resultados.

Los resultados de este estudio coinciden con los datos anteriores que sugieren la asociación del dolor musculoesquelético con el uso de los bisfosfonatos. Este estudio de cohorte está compuesto por pacientes atendiendo a sus niveles de gravedad tales como el número de seguimientos que han tenido al médico, la edad, el número de consultas, la fecha de inicio del tratamiento. Por lo que además del dolor musculoesquelético asociado al uso de los bisfosfonatos, pueden estar presentes también otras reacciones como por ejemplo la osteoporosis debido a que es muy frecuente en las mujeres posmenopáusicas.

### 3. Conclusión.

El uso de los bisfosfonatos en las pacientes posmenopáusicas se asoció con una tasa significativamente importante con el dolor musculoesquelético en este estudio de cohorte. La estimación del riesgo de alteraciones musculoesqueléticas, no se ve modificada por la gravedad. En los últimos años y como producto de la farmacovigilancia y del análisis de las bases de datos, se han comunicado una serie de complicaciones relacionadas con estos fármacos que pueden resultar graves y cuyo conocimiento por parte de los clínicos es imprescindible para tomar las decisiones oportunas en cada caso. Asimismo, se deberá valorar cuidadosamente la indicación del bisfosfonato, evitando su administración si el riesgo de dolor musculoesquelético o de posible fractura no es elevado y valorando su retirada o suspensión temporal tras 5 años de tratamiento.

#### 4. Bibliografía.

- Alfonso Carvajal Garcia, Farmacoepidemiología, 1993
- Ana Ruigómez. VIII Jornadas de Farmacovigilancia, Murcia 2008.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S ET AL. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Journal Clinical Oncology 1998;16:593-02.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-1822.
- Clara Cecilia Marín, Bisfosfonatos. Hospitalización Medicina Interna.
- Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, Avisati G, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. J Interferon Cytokine Res 2003;23:649-654.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Cli. Proc .2008; 83(9): 1032-1045.

- Fleish H, Russell RG, Simpsom B, Muhlbauer RC. Prevention by diphosphonate of immobilization osteoporosis in rats. *Nature* 1969; 223:211-2.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.
- French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina* 2008;28:889-893.
- Ingo J. Diel, Ignac Fogelman, Bilal Al-Nawas, Bodo Hoffmeister, Cesar Migliorati, Joseph Gligorov et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? 2007, 64 (3): 198-207.
- International Myeloma Foundation. Una explicación de la terapia con bisfosfonatos, 2006.
- Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U The molecular mechanism of nitrogen-containing

bisphosphonates as antiosteoporosis drugs PNAS, 2006, 103 (20): 7829-7834

- Leung S, Ashar BH, Miller RG. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review. South Med J 2005;98:733-735.
- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. J Can Dent Assoc 2005; 71(2): 111-113.
- Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, et al. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. Osteoporos Int 2010;21:723-732.
- Phillips E, Knowles S, Weber E, Shear NH. Skin reactions associated with bisphosphonates: a report of 3 cases and an approach to management. J Allergy Clin Immunol 1998;102:697-698.
- Rogers MJ, Gordon S, Frith JC, Coxon FP, Dunford J, Thomsom K. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des. 2003; 9(32): 2643-58.
- Roldán, José Luis García, Como Elaborar un proyecto de Investigación, Primera edición 1989.

- Russell RGG, N B. Watts, FH. Ebetino, MJ. Rogers. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* (2008) 19:733–759.
- Richards JC, Wiffen SJ. Corneal graft rejection precipitated by uveitis secondary to alendronate sodium therapy. *Cornea* 2006;25:1100-1101.
- Shimshi M, Abe E, Fisher EA, Zaidi M, Fallon JT. Bisphosphonates induce inflammation and rupture of atherosclerotic plaques in apolipoprotein-E null mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:790-793.
- Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, et al. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997;61:386-392.
- Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 1: 43-55.