



resumen

Objetivo: Describir los efectos óseos asociados al uso de bisfosfonatos en relación con la prevención ó inducción de fracturas. **Material y métodos:** Se seleccionaron los principales ensayos clínicos de corta y larga duración y estudios observacionales de larga duración publicados en Medline desde 1965 hasta la actualidad, así como las series de casos sobre fracturas atípicas asociadas al uso de bisfosfonatos. **Resultados:** Se describen los resultados del tratamiento con bisfosfonatos respecto a placebo en términos absolutos sobre la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y "no vertebrales", distinguiendo los datos a corto y largo plazo. **Conclusiones:** A corto plazo, en los ensayos clínicos los bisfosfonatos presentan cierta eficacia en la prevención de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas. Su eficacia en cadera es muy dudosa. En caso de que existiera algún tipo de eficacia, sería de escasa o nula relevancia clínica. A largo plazo, no hay datos consistentes sobre su eficacia y aumentan el riesgo de fracturas femorales atípicas de subtrocánter y diáfisis. También podrían aumentar el riesgo de fractura de cadera en vez de disminuirlo. Conviene aclarar la eficacia real de los bisfosfonatos a largo plazo y evaluar la posibilidad de dejar de usarlos para la osteoporosis.

Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas?

JUAN ERVITI LÓPEZ

Sección de Información y Asesoría del Medicamento.
Dirección de Atención Primaria. SNS-O

PÁGINA 76

Osteonecrosis de los maxilares.
Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos

Datos a corto plazo (1-3 años)

Los bisfosfonatos se utilizan ampliamente en la población para la prevención de fracturas óseas. El primer fármaco de uso generalizado fue el alendronato y obtuvo su aprobación por parte de la FDA en septiembre de 1995 para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, en virtud de su capacidad de aumentar la densidad ósea. Unos tres años después, se aprobó el uso de risedronato para la misma indicación y en 2005 ocurrió lo propio con el ibandronato. En el momento de la salida al mercado de los bisfosfonatos, estos fármacos habían demostrado que eran eficaces en la mejora de una variable subrogada o intermedia como es la densidad ósea, pero no existían datos de su posible eficacia en la prevención de fracturas. Se utilizaban bajo el supuesto teórico de que un aumento de la densidad ósea implicaría un fortalecimiento del hueso y, por tanto, una disminución del riesgo de fractura.

Fracturas vertebrales

Posteriormente fueron realizándose otros ensayos clínicos pivotaes, es decir, estudios fundamentales que son utilizados por las agencias reguladoras para la aprobación del medicamento en indicaciones concretas. En estos ensayos, la variable principal ya no era la densidad ósea sino la prevención de fracturas vertebrales morfológicas determinadas por radiografía. Ello se definió por consenso como una disminución de la altura de cualquier vértebra en un 20% en el caso de los estudios con alendronato^{1,2,3} e ibandronato⁴. Por otro lado, en los ensayos con risedronato y ralenato de estroncio se redefinió, también arbitrariamente, el concepto de fractura vertebral y se consideró como tal una disminución de la altura de la vértebra del 15%, lo que hacía aumentar la incidencia de fracturas simplemente por el cambio de definición^{5,6,7,8}.

En términos generales, los bisfosfonatos demostraron ser eficaces en el enlentecimiento de la disminución de la altura de las vértebras (“fracturas”). En los estudios citados anteriormente se observa una disminución del riesgo absoluto entre el 2% y 8% (ver tabla 1). La eficacia en la prevención de fracturas clínicas es bastante menor ya que tan

solo una tercera parte de las fracturas morfométricas suelen presentar clínica^{1,2}.

Los efectos de estos fármacos en fracturas vertebrales eran esperables debido a que la variable principal de los ensayos es la incidencia de fracturas morfométricas y 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 el contrario, debilitan el hueso y lo hacen más frágil?

Fracturas de cadera y “no vertebrales”

Los ensayos disponibles ofrecen datos de eficacia en la prevención de fracturas de cadera y “no vertebrales”. El concepto de fractura “no vertebral” no es el mismo en los distintos estudios. En algunos casos se incluyen fracturas presumiblemente no relacionadas con la osteoporosis y fracturas traumáticas^{3,5,6,7,9} y, en otras ocasiones, se delimitan a fracturas relacionadas con la osteoporosis^{1,2,4,8} (ver tabla 1).

La evidencia que tenemos en cuanto a la prevención de fracturas de cadera o “no vertebrales” de estos medicamentos es muy débil. Los ensayos pivotaes que dieron pie a la aprobación de esta indicación para los bisfosfonatos orales únicamente recogían información de fracturas “no vertebrales” como variables secundarias.

Años después, otro fármaco perteneciente a un grupo diferente, el ranelato de estroncio, realizó un ensayo clínico cuya variable principal era la prevención de fracturas de cadera¹⁰. Los resultados fueron no significativos estadísticamente respecto al placebo. Sin embargo, se realizó un análisis *post-hoc*, según el cual, en un subgrupo de mujeres de edad media de casi 80 años, DMO femoral < -3,5 y con fracturas prevalentes en el 60% de las pacientes, la eficacia del fármaco estaba en el límite de la significación estadística. Con una evidencia tan cuestionable, la EMEA le otorgó la indicación de prevención de fracturas de cadera. En el dossier de evaluación del medicamento, los técnicos de la EMEA reconocen que la indicación se

fundamenta en los resultados de un subgrupo de pacientes pero que, *ya que con los bisfosfonatos se actuó de esa forma, no se debía establecer un agravio comparativo con el ranelato de estroncio*¹¹.

Por otro lado, los datos de los ensayos son inconsistentes. En algunos estudios no se observa eficacia en fractura de cadera pero sí en “fracturas no vertebrales”, mientras que en otros es al contrario. En la mayoría de los casos no hay diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo (tabla 1). Ante esta situación se han realizado varios metanálisis para estudiar los efectos de los bisfosfonatos en fracturas de cadera y “no vertebrales”. Sin embargo, los resultados de los mismos no avalan una eficacia clara de estos fármacos en estas indicaciones y la calidad de estos estudios es muy cuestionable como señalaremos a continuación.

Alendronato

Un metanálisis¹² incluyó solo uno de los ensayos pivotaes³ y otros tres estudios que contaban con pocos pacientes cada uno (entre 124 y 273)^{13,14,15}. Uno de ellos tenía una puntuación de calidad de 2 respecto a una escala de 0 a 5¹⁵ y otro estaba publicado solamente como resumen o *abstract*¹⁴. Los resultados de este metanálisis mostraron que el alendronato no es más eficaz que el placebo en la prevención de fracturas de cadera [HR = 0,46 (0,15-1,36)] mientras que sí se observaron diferencias significativas en fracturas “no vertebrales” [HR = 0,71 (0,50-0,99)], con una reducción absoluta del riesgo del 1,2% (4,45% vs 3,26%, placebo y alendronato, respectivamente).

Otro metanálisis posterior incluyó tres ensayos pivotaes y no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo en fracturas de cadera¹⁶. En este metanálisis se encontraron diferencias a favor del fármaco en fracturas “no vertebrales”. Para el análisis de las fracturas “no vertebrales”, los autores incluyeron dos ensayos más que para el análisis de fracturas de cadera. Ambos eran de baja calidad ya que uno de ellos fue puntuado con un nivel 2 (entre 0 y 5) por los propios autores¹⁵ y el otro era el único estudio en el que los datos de fracturas “no vertebrales” no se recogían de manera prospectiva¹³. Ambos ensayos eran los que presentaban los datos más favorables al fármaco respecto al placebo.

Posteriormente se realizó otro metanálisis¹⁷ en fracturas de cadera en el que sí se encontraron diferencias a favor del alendronato. Este trabajo incluyó a los ensayos pivotaes y otros tres de muy dudosa calidad cuya variable principal era la va-

No está claro que los bisfosfonatos sean eficaces en la prevención de fracturas de cadera y “no vertebrales”

riación de densidad ósea^{18,19,20}. Dos de ellos recogían información de fracturas no vertebrales de forma no prospectiva^{18,19}. En ambos casos los datos se publican como “fracturas”, de forma genérica, sin especificar la localización ni el posible origen osteoporótico o no de las mismas. El último trabajo citado²⁰ se publicó en forma de resumen o *abstract* en 1998 y, hasta la fecha, no se ha publicado de forma completa. Sobre un total de 25.090 persona-año analizadas en este metanálisis el alendronato redujo el riesgo absoluto de fractura de cadera respecto al placebo en un 0,21%/año.

Cranney A realizó un metanálisis²¹ en 2002 que fue actualizado en 2009²². Este metanálisis incluyó los ensayos clínicos de más de un año de duración. Las variables medidas fueron la incidencia de fracturas vertebrales, “no vertebrales”, de cadera y muñeca. En este trabajo se distingue entre la prevención primaria y secundaria de fracturas.

Se concluye que no hay eficacia alguna en la prevención primaria, si bien la afirmación se basa en los datos de un ensayo clínico solamente. En prevención secundaria, se observa una reducción absoluta del riesgo de fractura de cadera a favor del alendronato del 2,1% tras extrapolar los datos a 5 años, es decir, un 0,4%/año. En el caso de las fracturas “no vertebrales”, la reducción de riesgo extrapolada a 5 años fue de 4,6% lo que supone un 0,9%/año.

Además de la escasa magnitud de los hallazgos del metanálisis, hay aspectos metodológicos del mismo que nos hacen cuestionarnos la veracidad de los datos, como son la escasa duración de algunos estudios, la ausencia de datos de fracturas y el bajo tamaño muestral. De los 11 estudios incluidos, la mayoría no cumplen los criterios de inclusión definidos por los propios autores. Uno de ellos tiene una duración de 3 meses solamente y no ofrece datos de fracturas²³; varios no publican datos de fracturas^{13,14,23,25,26} y muchos de ellos son de tamaño muestral escaso (varios incluyen entre 30 y 50 mujeres por grupo).

Tabla 1. Datos de eficacia de alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato de los ensayos clínicos pivotales.

| Estudio | Financiador | Población | Intervención | Duración | Variable principal |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| ALENDRONATO | | | | | |
| Liberman, 1995 ³ | Merck | Mujeres 45-80 años (media = 64 años) Postmenopausia > 5 años DMO < -2,5 DE Fract vertebral previa: 20% Deformidades vertebrales: 55% | AL 5, 10 ó 20 mg/d (20% por grupo) vs placebo (40%) n = 994 | 2 años (doble ciego) + 1 año (abierto) | DMO y fracturas vertebrales morfométricas |
| Black (FIT 1), 1996 ¹ | Merck | Mujeres 55-81 años (media = 70 años) Postmenopausia > 2 años DMO < - 2,1 DE Fract vertebral previa: 70% | AL 10 mg/d vs placebo n = 2.027 n (AL) = 1.022 n (PL) = 1.005 | 3 años | Nuevas fracturas vertebrales morfométricas |
| Bone, 1997 ⁹ | Merck | Mujeres 60-85 años (media = 71 años) DMO < - 2,0 DE Fract vertebral previa: 35% (el criterio inclusión era "no fract verteb") | AL 1; 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 359 | 2 años | DMO |
| Cummings (FIT 2), 1998 ² | Merck | Mujeres 55-80 años (media = 68 años) Postmenopausia > 2 años DMO < - 2,0 DE Fract vertebral previa: 35% (el criterio inclusión era "no fract verteb") | AL 10 mg/d vs placebo n = 4.432 n (AL) = 2.214 n (PL) = 2.218 | 4 años | Fracturas clínicas y vertebrales morfométricas |
| RISEDRONATO | | | | | |
| Harris (VERT 1), 1999 ⁹ | Procter & Gamble | Mujeres < 85 años (media = 69 años) DMO = - 2,4 DE Fract vertebral previa: 80 % Nº fract verteb previas = 2,5 Emplazamiento = EEUU | RI 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 2.458 n (PL) = 815 n (RI 2,5) = 811 n (RI 5) = 324 | 3 años | DMO, fracturas vertebrales morfométricas o no vertebrales |
| Reginster (VERT 2), 2000 ⁹ | Procter & Gamble | Mujeres < 85 años (media = 71 años) DMO = - 2,8 DE Fract vertebral previa: 98 % Nº fract verteb previas = 3 (PL) y 4 (RI 5 mg/d) Emplazamiento = Europa y Australia | RI 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 1.226 n (PL) = 408 n (RI 2,5) = 410 n (RI 5) = 408 | 3 años | DMO, fracturas vertebrales morfométricas o no vertebrales |
| McClung (HIP), 2001 ⁷ | Procter & Gamble y Aventis | Población 1: mujeres 70-79 años (media = 74 años) DMO = - 3,7 DE Fract vertebral previa: 40 % Población 2: mujeres > 80 años (media = 83 años) DMO < - 4 DE Fract vertebral previa: 45 % ≥ 1 factor riesgo fract cadera | RI 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 9.331 n pobl 1=5.445 n pobl 2=3.886 Abandonos: Pobl 1 = 43% Pobl 2 = 60% | 3 años | Fracturas de cadera |
| IBANDRONATO | | | | | |
| Chesnut (BONE), 2004 ⁴ | Hoffmann / La Roche | Mujeres 55-80 años (media = 69) DMO < -2,0 DE con 1-4 fracturas vertebrales previas | ·Ibandronato: 2,5 mg/d (n = 982) ·Ibandronato: 20 mg/días alternos/12 dosis cada 3 meses (n = 982) ·Placebo (n = 982) n = 2.946 | 3 años | Fracturas vertebrales morfométricas |
| ZOLEDRONATO | | | | | |
| Black, 2007 ³³ | Novartis | Mujeres 65-89 años (media = 73) DMO femoral < -2,5 DE con o sin fracturas vertebrales o DMO femoral < -1,5 DE y 2 fract verteb leves o 1 moderada | ZO 5 mg/año (n = 3.889) vs PL (n = 3.876) n = 7.736 | 3 años | Fracturas vertebrales morfométricas |
| Lyles, 2007 ³⁴ | Novartis | Mujeres ≥ 50 años con fractura de cadera de bajo impacto en los 90 días previos | ZO 5 mg/año (n = 1.065) vs PL (n = 1.062) n = 2.127 | 2 años | Cualquier fractura |

| Fracturas vertebrales (placebo vs fármaco) | Fracturas cadera (placebo vs fármaco) | Fracturas no vertebrales (placebo vs fármaco) | Definición fractura no vertebral |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| No se dan datos de la fase doble ciego (2 años). Si se incluye la extensión abierta (tercer año): 6,2% vs 3,2% RRA = 3,0% HR = 0,52 (0,28-0,95) | No se dan datos de la fase doble ciego (2 años). Si se incluye la extensión abierta (tercer año): 0,8% vs 0,2% HR = n.s. | Diferencias n.s. en la fase doble ciego (2 años). Si se incluye la extensión abierta (tercer año): 9,6% vs 7,5% HR = n.s. | Cadera, pelvis, muñeca, antebrazo, brazo, pierna, costillas, tobillo, pie, dedos del pie, mano, dedos de la mano, clavícula, esternón, hombro, cara y cráneo. No se excluyen las fracturas traumáticas. |
| 15,0% vs 8,0% RRA = 7,0% HR = 0,53 (0,41-0,68) | 2,2% vs 1,1% RRA = 1,1% HR = 0,49 (0,23-0,99) | 14,7% vs 11,9% HR = n.s. | Todas menos las patológicas (tumores), traumáticas, cara y cráneo. |
| 6,6% vs 4,3% (PL vs AL 5 mg/d) HR = n.s. | Datos no publicados | 17,6% vs 9,7% HR = n.s. | Principalmente extremidades; también se incluye clavícula, costillas y nariz |
| 3,8% vs 2,1% HR = 0,56 (0,39-0,80) Fracturas clínicas: HR = n.s. | 1,1% vs 0,9% HR = n.s. | 13,3% vs 11,8% HR = n.s. | Todas menos las patológicas (tumores), traumáticas, cara y cráneo. |
| 16,3% vs 11,3% RRA = 5,0% (PL vs RI 5 mg/d) HR = 0,59 (0,43-0,82) | PL vs RI 5 mg/d: 1,8% vs 1,5% HR = n.s. (incluye cadera y/o pelvis) | PL vs RI 5 mg/d: 8,4% vs 5,2% RRA = 3,2% HR = 0,60 (0,39-0,94) | Clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera o pierna, ya fueran traumáticas o no. |
| 13,0% vs 5,6% RRA = 7,4% (PL vs RI 5 mg/d) HR = 0,51 (0,36-0,73) | PL vs RI 5 mg/d: 2,7% vs 2,2% HR = n.s. (incluye cadera solo) | PL vs RI 5 mg/d: 16,0% vs 10,9% HR = n.s. | Clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera o pierna, ya fueran traumáticas o no. |
| Datos no publicados | Población 1 3,2% vs 1,9% RRA = 1,3% HR = 0,6 (0,4-0,9) RI 5; HR = n.s. RI 2,5; HR = 0,5 (0,3-0,9) Población 2 9,7% vs 7,2% HR = n.s. | Total población 11,2% vs 9,4% HR = n.s. No datos según cada población | Muñeca, pierna, húmero, cadera o clavícula. |
| IB diario vs IB inter vs PL 4,7% vs 4,9% vs 9,6% RRA placebo vs: · IB diario = 4,9% · IB inter = 4,7% HR(diario) = 0,38 (0,25-0,59) HR(inter) = 0,50 (0,34-0,74) | Datos no publicados | 8,2% vs 9,1% vs 8,9% HR = n.s. | Todas menos: mano, pie, cara o cráneo. |
| 10,9% vs 3,3% RRA = 7,6% (PL vs ZO) HR = 0,30 (0,24-0,38) | 2,5% vs 1,4% RRA = 1,1% (PL vs ZO) HR = 0,59 (0,42-0,83) | 10,7% vs 8,0% RRA = 2,7% (PL vs ZO) HR = 0,75 (0,64-0,87) | Todas excepto dedos de pies y manos, cara y fracturas traumáticas. |
| 9,6% vs 3,8% RRA = 5,8% (PL vs ZO) HR = 0,54 (0,32-0,92) | 3,5% vs 2,0% (PL vs ZO) HR = n.s. | 10,7% vs 7,6% RRA = 3,1% HR = 0,73 (0,55-0,98) | Todas excepto cara, dedos o cráneo. |

Cada vez hay más datos que cuestionan la seguridad de los bisfosfonatos a largo plazo

Otro aspecto metodológico de este metanálisis muy discutible es que los riesgos absolutos publicados no se basan en datos reales, sino que realiza una estimación teórica de los datos que cabría esperar si los resultados observados en los estudios se mantuvieran durante cinco años. Para realizar estos cálculos se asume que el riesgo de fractura de la población no tratada con alendronato se ajustará al índice de fractura descrito por Black en 2001 y, para el cálculo de las incidencias en población no tratada según grupos de riesgo, toman el modelo de Doherty de 2001. Ambos son modelos teóricos no validados. Por otro lado, no es correcto asumir que los posibles efectos del fármaco se mantengan en el tiempo, cuando cada vez hay más evidencias sobre los problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos a largo plazo, tal como se describe más adelante.

Risedronato

En el caso del risedronato ocurre algo similar. El estudio VERT de Europa y Australia⁵ encontró diferencias no estadísticamente significativas en fracturas no vertebrales, mientras que este estudio en EEUU sí que encontró significación en esta variable⁶. El estudio HIP⁷ concluyó que había diferencias significativas en cadera pero no en fracturas no vertebrales. En este ensayo se observó la incoherencia de que la dosis de 2,5 mg/día fue la que presentó diferencias estadísticamente significativas en cadera, mientras que la dosis de 5 mg/día (dosis comercializada en España) fue igual que el placebo en la misma indicación (ver tabla 1). Hubo un intento frustrado de realizar un metanálisis de la eficacia del risedronato en cadera. El problema surgió cuando uno de los investigadores detectó anomalías en los datos de los estudios individuales (entrega parcial de datos de los ensayos clínicos por parte del laboratorio Procter & Gamble)^{27,28}.

Existe un metanálisis de Cranney en el que no se ofrecen datos en la prevención de fracturas de cadera y, en el caso de las "no vertebrales", tan solo publican riesgos relativos y no datos en términos

absolutos²⁹. Estos mismos autores han publicado un metanálisis³⁰ similar al realizado con alendronato²¹ y que arroja datos también parecidos, con los mismos problemas metodológicos comentados anteriormente.

Ibandronato

El ibandronato no ha demostrado eficacia en fracturas de cadera o no vertebrales en los estudios individuales y tampoco en los metanálisis. Se han publicado dos metanálisis en los que se afirma que, cuando se emplea a dosis altas (superiores a la práctica clínica habitual), es eficaz en esta indicación^{31,32}. Sin embargo, ambos metanálisis cuentan con graves deficiencias metodológicas, como la agrupación de distintas dosis y análisis incorrectos.

Por poner un ejemplo, en el segundo de los metanálisis citados se incluyen cuatro ensayos de los que dos tienen datos a dos años y, los otros dos, a tres años. Cuando se hace el análisis de los resultados de los cuatro ensayos a los dos años de seguimiento, se comprueba que no hay diferencias entre el ibandronato y el placebo. Al incluir los datos del tercer año de dos de los ensayos que tienen esta información, se obtiene significación estadística a favor del ibandronato debido a que se comparan los resultados de *dos* años de seguimiento del grupo tratado con el fármaco frente a *tres* años de seguimiento del grupo placebo. Es decir, se penaliza deliberadamente al grupo placebo para poder obtener resultados significativos a favor del fármaco. Ello hace cuestionar la veracidad de los datos publicados.

Zoledrónico

El zoledrónico es un bisfosfonato especial en cuanto que se administra de forma endovenosa y se pauta la dosis entera de un año en una única infusión. Cuenta con dos ensayos clínicos en los que la variable principal es la incidencia de fracturas de cadera. En ambos se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor del fármaco en la reducción de fracturas "no vertebrales" (RRA = 3% en ambos). Respecto a la prevención de fracturas de cadera, en uno se observan diferencias significativas (RRA = 1,1%)³³ mientras que, en el otro, el zoledrónico no es más eficaz que el placebo³⁴. Este último ensayo fue suspendido anticipadamente al encontrar diferencias significativas a favor del fármaco en fracturas no vertebrales (ver tabla 1).

En definitiva, la eficacia de los bisfosfonatos en la prevención de fracturas de cadera o "no vertebra-

les” no es clara y, caso de existir realmente, sería de una magnitud clínicamente irrelevante. En la tabla 1 se puede observar que, con el paso de los años, los ensayos clínicos han ido buscando mujeres de mayor riesgo de fractura para demostrar la eficacia de bisfosfonatos (mayor edad, menor DMO, más fracturas previas, fundamentalmente). Sin embargo, a pesar de buscar una selección extrema del perfil de paciente, los resultados han sido poco halagüeños.

Datos a largo plazo (más de 3 años)

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. La EMEA reconoce que *“es preocupante la posible pérdida de eficacia de los bisfosfonatos con el uso a largo plazo (3-5 años) debido a la alteración de la estructura ósea u otros cambios”*³⁵.

La osteonecrosis de maxilares fue el primer efecto adverso óseo descrito en pacientes tratados con bisfosfonatos. En el año 2005 la Agencia Española del Medicamento ya publicó una alerta al respecto³⁶ que se refería a los bisfosfonatos parenterales. Posteriormente se publicó una actualización en la que se hacía referencia también a los bisfosfonatos orales³⁷. En esta nota se menciona que la incidencia de osteonecrosis puede ser del 0,8-12% con los bisfosfonatos endovenosos y menor con los orales ya que se emplean dosis más bajas. Sin embargo, la misma nota advierte de que la aparición de estos efectos adversos con los bisfosfonatos orales puede ser tan tolo cuestión de tiempo al señalar que *“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”*.

Al existir cada vez más evidencia acerca de los efectos dañinos de estos fármacos sobre los maxilares, era esperable que surgieran problemas en otras localizaciones del esqueleto.

En 2005, Odvina CV y cols publicaron el primer trabajo que alertaba sobre los posibles efectos dañinos del alendronato por supresión del recambio óseo³⁸. Se observaron fracturas espontáneas en 9 pacientes en tratamiento prolongado con el fármaco (entre 3 y 8 años) y se lanzó la hipótesis de que el uso de bisfosfonatos a largo plazo podía 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 embar-

Debería reevaluarse la relación beneficio/riesgo de los bisfosfonatos y valorar la posibilidad de dejar de usarlos para la osteoporosis

go, durante el proceso normal de remodelado óseo la formación del hueso producida por los osteoblastos es inducida por los osteoclastos, por lo que la inhibición de la resorción también produce un descenso en la actividad formadora del hueso. La mayor densidad ósea observada tras el tratamiento con bisfosfonatos puede traducirse en una mayor debilidad del hueso debido al aumento del contenido mineral del mismo. También debe resaltarse que estos fármacos debilitan la estructura del colágeno y producen una acumulación de microdaño en la estructura ósea. Todo ello hace plausible biológicamente la hipótesis formulada por Odvina CV en 2005.

En 2006 se publicó el ensayo FLEX³⁹. Se trata del seguimiento de uno de los ensayos pivotaes con alendronato (FIT)^{1,2}. A las mujeres que llevaban en tratamiento con alendronato durante 5 años se les aleatorizó a seguir otros cinco años con el fármaco o recibir placebo. La incidencia de fracturas no vertebrales en ambos grupos fue del orden del 20%. La conclusión de los autores fue que no había diferencia en la incidencia de fracturas entre ambos grupos y que *“se podía suspender de forma segura el alendronato tras cinco años de tratamiento”*. En ningún momento se comparó el efecto del fármaco con placebo auténtico ya que las mujeres del grupo placebo habían recibido el fármaco durante cinco años⁴⁰. Por ello, este ensayo no nos ofrece información sobre los efectos comparativos del alendronato frente a placebo a largo plazo.

Entre 2006 y 2007 se publicaron tres estudios más sobre fracturas atípicas por alendronato^{41,42,43}. Entonces Goh y cols⁴⁴ decidieron hacer una revisión de los casos que habían tenido en los últimos 10 meses de fractura de subtrocánter de bajo impacto. Identificaron a 13 mujeres, de las que 9 habían recibido alendronato a largo plazo. Los autores hicieron una llamada de atención sobre los posibles efectos adversos graves de la terapia prolongada con este fármaco.

Durante el 2008 se siguieron publicando casos de fracturas atípicas de diáfisis y subtrocáncer y el número de pacientes incluidos en las series fue aumentando^{45,46,47,48,49,50} (15, 17 y 70 individuos en las tres últimas citas bibliográficas). La asociación entre el uso de bisfosfonatos (no solo alendronato) y la aparición de estas fracturas se iba consolidando.

Pero ese año se publicó un artículo de especial relevancia. Abrahamsen y cols⁵¹ realizaron un estudio de cohortes retrospectivo, en población danesa, en el que siguieron la evolución durante 8 años de un grupo de pacientes en tratamiento con alendronato (5.187 mujeres) comparado con un grupo control sin tratamiento (10.374 mujeres). Se registró información de la incidencia de fracturas de cadera y fracturas de fémur atípicas (diáfisis y subtrocáncer) en mujeres sin fractura previa de cadera.

Se observó que las mujeres que recibieron alendronato tenían mayor riesgo (estadísticamente significativo) de sufrir una fractura de cadera. Las incidencias observadas fueron de 18,23 frente a 11,86 por 1.000 mujeres-año (alendronato frente placebo, respectivamente), con un HR = 1,50 (1,26-1,79). Los datos obtenidos fueron consistentes a lo largo de los 8 años de seguimiento de la cohorte. Es decir, el riesgo de fractura de cadera se incrementó en el grupo que recibió alendronato en un 50% en términos relativos y en 6 casos por 1.000 mujeres-año en términos absolutos. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de fracturas de diáfisis y de subtrocáncer al comparar el grupo alendronato y el control. Debe señalarse que el diseño de este estudio no era el adecuado para evaluar las fracturas de subtrocáncer y diáfisis debido a la relativa baja incidencia de estos casos.

Para solventar esta limitación, en 2009 se realizó un estudio de casos y controles diseñado adecuadamente para evaluar la asociación entre las fracturas femorales de bajo impacto y el uso de bisfosfonatos a largo plazo⁵². Se compararon 41 casos de fractura de subtrocáncer o diáfisis con 82 controles con fractura femoral o de intertrocáncer. Se encontró una fuerte asociación entre el uso de bisfosfonatos y las fracturas atípicas (OR = 4,44; IC95% 1,77-11,35). Así mismo, se describió un patrón radiológico típico de las fracturas ocasionadas por los bisfosfonatos y también se observó una alta asociación entre el uso de bisfosfonatos y la aparición de este patrón radiológico (OR = 15,33; IC95% 3,06-76,90).

Entre tanto, durante 2009 se han seguido publicando casos y series de casos sobre fracturas de fémur atípicas asociadas al uso de bisfosfonatos^{53,54,55,56}. La capacidad de los bifosfonatos de

debilitar la estructura ósea quedó reflejada en un artículo que describió una serie de siete casos de fracturas bilaterales o secuenciales de bajo impacto asociadas al tratamiento con alendronato durante más de cinco años⁵⁷. Se trata de un paciente con fractura simultánea bilateral de diáfisis, dos pacientes con fracturas secuenciales de subtrocáncer y cuatro pacientes a los que se les detectó una fractura contralateral de subtrocáncer en el momento del diagnóstico de la fractura inicial.

La revista *La revue Prescrire* de Francia solicitó a la EMEA los datos disponibles sobre fracturas atípicas por alendronato. En respuesta a esta petición la EMEA hizo público un informe en febrero de 2009 en el que se recogían 115 casos descritos en pacientes tratados entre 18 meses y 10 años. De ellos, 84 casos eran de fracturas de subtrocáncer o diáfisis. La mayoría ocurrieron sin traumatismo previo y fueron precedidos de dolor óseo durante semanas o meses. Varios pacientes presentaron fracturas bilaterales. La continuación del tratamiento con alendronato en estos casos parece que dificultó o impidió la consolidación de las fracturas⁵⁸.

Efectos adversos graves de los bisfosfonatos

Inicialmente uno de los efectos adversos principales de estos fármacos era la esofagitis. En parte esto se solventó al surgir preparados de administración semanal, mensual y parenterales. Posteriormente, se han descrito efectos adversos realmente preocupantes como la osteonecrosis de maxilares, el dolor óseo, articular o muscular producido por los propios bisfosfonatos^{59,60}, la aparición de fibrilación auricular^{61,62,63}, toxicidad renal (zoledrónico)⁶⁴, etc. Incluso, recientemente, se ha sabido que en los archivos de la FDA hay casos de muertes posiblemente relacionadas con el uso de zoledrónico y pamidrónico en ensayos clínicos pero que no fueron mencionadas cuando se publicó el ensayo en una revista científica⁶⁵.

En la base nacional FEDRA, a fecha 28 de septiembre de 2009 había registradas un total de 213 notificaciones de osteonecrosis por bisfosfonatos. En algunos de estos casos, también se asoció dolor óseo y/o osteomielitis. De ellos, 177 fueron por bisfosfonatos por vía parenteral y 36 por vía oral (25 pacientes en tratamiento con alendronato, 9 con ibandronato y 8 con risedronato). Normalmente la notificación voluntaria de reacciones adversas es muy inferior a la incidencia real de estos efectos en la población. Por ello, es conveniente recordar la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

Conclusiones

A corto plazo, los bisfosfonatos presentan cierta eficacia en la prevención de fracturas vertebrales radiológicas morfométricas, aunque su eficacia en fracturas clínicas es más modesta.

La eficacia en la prevención de fracturas de cadera a corto plazo es muy dudosa. En caso de que existiera algún tipo de eficacia, sería de escasa o nula relevancia clínica.

A largo plazo parece que aumentan el riesgo de fracturas femorales atípicas de

subtrocánter y diáfisis. También podrían aumentar el riesgo de fractura de cadera en vez de disminuirlo.

Se ha descrito un patrón radiológico específico para las lesiones óseas producidas por los bisfosfonatos a largo plazo.

Dado que estos fármacos pueden presentar efectos adversos graves, es urgente aclarar la eficacia real de los bisfosfonatos a largo plazo y evaluar la posibilidad de dejar de usarlos para la osteoporosis.

Bibliografía

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson D, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner T, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Hui Q, Bell N et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1241-9.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- Harris ST, Watts NB, Genent HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector TD, et al. The effects of Strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-468.
- Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265-274.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
- Protelos. EPARs for authorised medicinal products for human use. Scientific discussion. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/121604en6.pdf>
- Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *JAMA* 1997;277(14):1159-64.
- Chesnut CH, McClung MR, Ensrud K, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass remodelling *Am J Med* 1995;99:144-152.
- Weinstein RS, Bone H, Tucci J, et al. Alendronate treatment of osteoporosis in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994;9(suppl 1):S144.
- Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17:383-390.
- Arboleya LR, Morales A y 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 Clin (Barc) 2000;114 (Supl 2): 79-84.

17. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC and Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-474

18. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteopor Int* 1999;(9):461-8.

19. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. *Ann Intern Med* 2002;136:742-6.

20. Bonnick SL (1998). Investigation of postmenopausal osteoporosis: alendronate vs calcium trial. *Bone* 23[suppl 5]:S476

21. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23(4):508-516.

22. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.

23. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, Smith M, Petruschke R, Wang L, et al. Tolerability of Once-Weekly Alendronate in Patients With Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1044-1052

24. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BG, Magari CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. *Arch Internal Med* 2003;163(7):789-94.

25. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Min Res* 1998;13(9):1431-8

26. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(8):485-92.

27. J. Washburn. Rent-a-researcher. New America Foundation. Available at: http://www.newamerica.net/publications/articles/2005/rent_a_researcher (last accessed 23/10/2009)

28. Dyer C. Professor to face GMC over his claim to have seen full trial data. *BMJ* 2009;339:b3990

29. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannu A, et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23(4):517-523.

30. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004523.

31. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):291-7.

32. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237-45.

33. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-year zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.

34. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-1809.

35. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf>

36. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa (ref 2005/17). Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-17.pdf

37. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa (ref 2009/10). Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm

38. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FS and Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1301.

39. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial *JAMA.* 2006;296:2927-2938.

40. Erviti J and Gorricho J. Use of alendronate after 5 years of treatment (letter). *JAMA* 2007;297(18):1979-1981.

41. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006;61(1)31-33

42. Cheung R, Leung KK, Lee KC and Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a pa-

tient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007;13(6):485-9.

43. Lee P, van der Wall H, and Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:590-97

44. Goh SK, Yang KY, Koh JSB, Wong MK, Chua SY, Chua DTC and Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. A caution. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007;89-B:349-53

45. Sayed-Noor AS and Sjöden GO. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy – a case report. *Acta Orthopædica* 2008;79(4):565-567

46. Visekruna M, Wilson D, and McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93(8):2948-2952.

47. Kwek EBK, Koh JSB and Howe TS. More on atypical fractures of the femoral diaphysis (letter). *N Engl J Med* 2008;359(3):316-318.

48. Lenart BA, Lorich DG, and Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate (letter). *N Engl J Med* 2008;358(12):1304-1306.

49. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB Png MA and Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224-31.

50. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, and Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22(5):346-350.

51. Abrahamsen B, Eiken P, and Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *JBMR*, doi: 10.1359/JBMR.081247

52. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20:1353-1362.

53. Goddard MS, Kristoff RR, Johnston JC, and Khanuja HS. A traumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics* 2009;32:607.

54. Sabed-Noor AS, and Sjöden GO. Two femoral in-

sufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1921-6.

55. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, and 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.

56. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, and Rao S. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03581.x

57. Capeci CM and Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2556-61

58. EMEA "CHMP variation assessment report for Fosavance". Procedure No EMEA/H/C/000619/II/0010. 19 February 2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fosavance/Fosavance-H-619-II-10-AR.pdf> (last accessed 11/12/2009)

59. FDA ALERT [1/7/2008]. Information on Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101551.htm> (last accessed 26/10/2009)

60. DeMonaco HJ. Patient- and Physician-Oriented Web Sites and Drug Surveillance: Bisphosphonates and Severe Bone, Joint, and Muscle Pain. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1164-1166.

61. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

62. Cummings SR, Schwartz AV, and Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1895-6.

63. Loke YK, Jeevanantham V, Dingh S. Bisphosphonates and Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety* 2009; 32(3):219-228.

64. Kuehn BM. Zoledronic Acid Risks. *JAMA*. 2009; 302(8):838 (doi:10.1001/jama.2009.1171).

65. Schwartz LM and Woloshin S. Lost in transmisión – FDA Drug Information that never reaches clinicians. published at www.nejm.org October 21, 2009 (10.1056/NEJMp0907708)



Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos

Objetivo: Describir la evidencia actual en relación con la osteonecrosis de maxilares inducida por bisfosfonatos y proponer pautas de actuación para su prevención y tratamiento. **Material y métodos:** Se seleccionaron las principales series de casos publicadas en Medline desde 1965 hasta la actualidad, así como las recomendaciones de las sociedades científicas y las alertas de la Agencia Española del Medicamento sobre el tema. **Resultados y conclusiones:** La osteonecrosis de los maxilares es un efecto secundario, o una complicación, importante de los bisfosfonatos. Se relaciona, principalmente, con la potencia del bisfosfonato, el tiempo de tratamiento y las extracciones dentales o cirugía bucal que afecte al hueso. Los niveles de CTX en suero no tienen una utilidad predictiva del riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares. Los pacientes que vayan a recibir tratamiento con bisfosfonatos deben de ser advertidos de la existencia de este efecto secundario y deben realizar una revisión bucodental para eliminar focos infecciosos e irritativos antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos. Los dentistas y cirujanos maxilofaciales deben conocer esta patología y averiguar los antecedentes de los pacientes para minimizar la aparición de la osteonecrosis. También deben advertir a los pacientes sobre esta posible complicación, documentándolo adecuadamente.

FRANCISCO CARDONA TORTAJADA

Médico especialista en Estomatología.
Sección de Salud Bucodental. SNS-O

ESTHER SAINZ GÓMEZ

Médico Odontólogo. Sección de Salud Bucodental. SNS-O

JORGE FIGUERIDO GARMENDIA

Médico especialista en Estomatología.
Sección de Salud Bucodental. SNS-O

Descripción

Los bisfosfonatos y los pirofosfatos naturales tienen una gran similitud en su estructura, y ambos se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso. La diferencia estriba en que los bisfosfonatos han sustituido la estructura P-O-P del pirofosfato por una P-C-P (carbono por oxígeno), lo que les confiere la característica de no poder ser degradados por los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción del hueso¹. El átomo de carbono tiene dos radicales más que el de oxígeno y a él se ligan diferentes elementos que originan los distintos bisfosfonatos. Cuando el nitrógeno entra a formar parte de esta estructura, los bisfosfonatos se llaman aminobisfosfonatos y su potencia es mucho mayor que la de los bisfosfonatos simples (carentes de nitrógeno)².

Los bisfosfonatos tienen diferentes mecanismos de acción. Los bisfosfonatos simples se acumulan en el interior de los osteoclastos y originan su apoptosis; los aminobisfosfonatos inhiben la vía del mavelonato², y también es posible que tengan un efecto antiangiogénico³. Las potencias *in vitro* de los diferentes bisfosfonatos se pueden ver en la tabla 1, en la que aparece también su contenido o no en nitrógeno y su vía de administración^{4,5}.

El uso más generalizado de los bisfosfonatos es, sobre todo, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se utilizan principalmente por la vía oral, aunque hay algunas presentaciones de administración intravenosa. La otra aplicación principal de los bisfosfonatos es como coadyuvante en el tratamiento de algunos cánceres, utilizándose la administración intravenosa². El alendronato se autorizó para tratamiento de la osteoporosis el año 1995 en USA y al año siguiente en España. El último en autorizarse ha sido el zoledronato, que se autorizó para tratamiento oncológico el año 2002 en USA y al año siguiente en España. En la tabla 2 se pueden ver los diferentes bisfosfonatos comercializados en el mercado far-

La osteonecrosis de maxilares es un efecto secundario o una complicación importante de los bisfosfonatos

macéutico español con sus diferentes especialidades farmacéuticas⁶.

En el año 2003 se empezaron a presentar casos de osteonecrosis de los maxilares asociados al uso de los bisfosfonatos. Fueron los 36 casos de la primera serie de Marx⁷. Siguieron los 64 casos de la serie de Ruggiero et al⁸ en 2004 y en 2005 Bagán et al⁹ publicaron la primera serie española y europea. Ha seguido un goteo de series de casos publicados de osteonecrosis de los maxilares. Entre otros muchos, en 2006 se presentaron tres casos por parte del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Virgen del Camino (Pamplona, España)¹⁰. Esta permanente aparición de casos ha podido influir en el hecho de que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios haya emitido muy recientemente dos notas informativas sobre los bisfosfonatos^{11,12}.

La continua publicación de casos y el interés del tema puede que hayan favorecido la aparición de múltiples revisiones, entre las que cabe citar la de Woo et al¹³, publicada en 2006, como una de las más referenciadas, alguna breve pero muy completa³, y la de Ruggiero y Mehrotra¹⁴ como una de las más recientes.

La osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos es una osteomielitis crónica de evolución lenta

Tabla 1. Potencia, contenido en nitrógeno y vía de administración de los bisfosfonatos^{4,5}.

| BISFOSFONATO | NITROGENADO | VÍA DE ADMINISTRACIÓN | 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 |

Tabla 2. Bisfosfonatos comercializados en el mercado farmacéutico español⁶.

| NOMBRE GENÉRICO | NOMBRE COMERCIAL |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Alendronato | Ácido alendrónico EDIGEN 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal ALMUS 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal ALTER 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal CINFA 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal COMBIX 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal CUVEFARMA 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal DAVUR 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal FARMALIDER 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal KERN PHARMA 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal KORHISPANA 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal LAREQ 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal MYLAN 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal NORMON 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal PENSA 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal PHARMAGENUS 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal QUALIGEN 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal RANBAXY 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal RATIOPHARM 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal RIMAFAR 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal SANDOZ 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal STADA 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal TECNIGEN 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico semanal VIR 70 mg, 4 comprimidos |
| | Ácido alendrónico TEVA 10 mg, 28 comprimidos |
| | Ácido alendrónico TEVA 70 mg, 4 comprimidos |
| | ADELAN semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| | ADROVANCE 70 mg/2.800 UI, 4 comprimidos |
| | ADROVANCE 70 mg/5.600 UI, 4 comprimidos |
| | ALENDROCARE semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| | ALENDROFARM 70 mg, 4 comprimidos |
| | ALENDROGYN 70 mg, 4 comprimidos |
| | ALENVIR semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| | BIFOAL semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| | CALBION semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| | FOSAMAX semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| | FOSAMAX 10 mg, 28 comprimidos |
| | FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI, 4 comprimidos |
| | FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI, 4 comprimidos |
| | LEFOSAN semanal 70 mg, 4 comprimidos |
| SEMANDROL semanal 70 mg, 4 comprimidos | |
| Clodronato | BONEFOS 400 mg, 60 cápsulas |
| | BONEFOS 400 mg, 120 cápsulas |
| Etidronato | OSTEUM 200 mg, 30 comprimidos |
| | OSTEUM 200 mg, 60 comprimidos |
| Ibandronato | BONDENZA 150 mg, 1 comprimido |
| | BONDRONAT 2 mg/2ml, 1 vial para perfusión |
| | BONDRONAT 50 mg, 28 comprimidos |
| | BONDRONAT 6 mg/6 ml, 5 viales para perfusión |
| | BONVIVA 150 mg, 1 comprimido |
| | BONVIVA 3 mg, solución inyectable |
| Pamidronato | AREDIA 15 mg, 4 inyectables de 5 ml |
| | AREDIA 30 mg, 4 inyectables de 10 ml |
| | AREDIA 90 mg, 1 inyectable de 10 ml |
| | Pamidronato GENERIS 15 mg/ml, concentrado, 1 ampolla de 6 ml |

| | |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| | Pamidronato GENERIS 15 mg/ml, concentrado, 1 ampolla de 4 ml |
| | Pamidronato GENERIS 15 mg/ml, concentrado, 4 ampollas de 1 ml |
| | Pamidronato GENERIS 15 mg/ml, concentrado, 4 ampollas de 2 ml |
| | Pamidronato HOSPIRA 6 mg/ml, concentrado, 1 vial |
| | Pamidronato HOSPIRA 3 mg/ml, concentrado, 1 vial |
| | Pamidronato HOSPIRA 3 mg/ml, concentrado, 5 viales |
| | Pamidronato HOSPIRA 9 mg/ml, concentrado, 1 vial |
| | Pamidronato STADA 3 mg/ml, concentrado, 4 viales de 10 ml |
| | Pamidronato TEVA 3 mg/ml, concentrado, 1 vial de 10 ml |
| | Pamidronato TEVA 3 mg/ml, concentrado, 1 vial de 20 ml |
| | Pamidronato TEVA 3 mg/ml, concentrado, 1 vial de 30 ml |
| | Pamidronato TEVA 3 mg/ml, concentrado, 1 vial de 5 ml |
| | PAMIFOS 3mg/ml, concentrado, 1 vial de 90 mg |
| Risedronato | ACREL semanal 35 mg, 4 comprimidos |
| | ACREL 5 mg, 28 comprimidos |
| | ACREL 75 mg, 2 comprimidos |
| | ACTONEL semanal 35 mg, 4 comprimidos |
| | ACTONEL 30 mg, 28 comprimidos |
| | ACTONEL 5 mg, 28 comprimidos |
| | ACTONEL 75 mg, 2 comprimidos |
| | Risedronato semanal RATIOPHARM 35 mg, 4 comprimidos |
| | Risedronato semanal STADA 35 mg, 4 comprimidos |
| Tiludronato | SKELID 200 mg, 28 comprimidos |
| Zoledronato | ACLASTA 5 mg, 1 frasco de 100 ml para perfusión |
| | ZOMETA 4 mg, 1 vial de 5 ml para perfusión |

y tórpida, que no tiende a la curación. Los autores que presentaron los primeros casos comentaban que estaban empezando a atender pacientes con un cuadro clínico similar al de la osteorradionecrosis, o necrosis de los maxilares producida por la radioterapia.

Sin embargo, estos pacientes presentaban la característica de que no habían recibido radioterapia alguna en la zona de cabeza y cuello y sí estaban en tratamiento con bisfosfonatos. Eran lesiones de evolución lenta e insidiosa, así como resistentes al desbridamiento y tratamiento quirúrgico de las mismas⁸. Como comentaba Schwartz¹⁵ en su carta al editor, había empezado a ver casos de necrosis de los maxilares asociados a la quimioterapia 20 años antes, pero esos casos se solucionaban con una breve interrupción de la quimioterapia y un desbridamiento local del hueso necrótico. Fue en 2002 cuando se comenzó a ver casos que ya no respondían al tratamiento quirúrgico, eran pacientes que tomaban bisfosfonatos. Ésta es básicamente, la diferencia entre las lesiones asociadas simplemente a la quimioterapia y las asociadas a los bisfosfonatos.

Para definir un caso como osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos, éste tiene que reunir unos requisitos, que se señalaron en un panel de expertos¹⁶ en el año 2008:

- Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bisfosfonatos.

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

- El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.

- La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).

- Ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas.

Es obvia, también, la apreciación de que haya ausencia de tratamiento de radioterapia en la zona de los maxilares¹⁷. Tras la aportación de Bagán et al¹⁸ el estadiaje clínico queda de la siguiente manera:

Estadio 0:

Pacientes que no tienen evidencia clínica de hueso necrótico, pero que presentan síntomas o hallazgos clínicos o radiográficos inespecíficos (odontal-

Su aparición es más rápida con los bisfosfonatos i.v. pero también se observa con los orales y su incidencia aumenta con el tiempo de uso

gia sin explicación dental; dolor sordo en mandíbula que se puede irradiar a la articulación temporomandibular; dolor sinusal; alteración de la función neurosensorial; pérdida de dientes sin explicación periodontal; fístula sin necrosis pulpar por caries; pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a periodoncia; hueso esponjoso denso; persistencia de hueso sin remodelar en los alveolos tras exodoncia; engrosamiento de la lámina dura y disminución del espacio del ligamento periodontal; estrechamiento del canal mandibular.

Estadio 1:

Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos.

Estadio 2a:

Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas: dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

Estadio 2b:

Exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de 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 infecciosos derivados de ella.

Estadio 3:

Exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

Pero, ¿por qué esta patología, efecto secundario o complicación tras el uso de los bisfosfonatos sucede en los huesos maxilares? Según Marx⁷ esto es debido a la presencia de los dientes, que con frecuentes inflamaciones periodontales, abscesos dentales, tratamientos endodóncicos y otras patologías aumentan la tasa de recambio óseo en los maxilares, lo que hace que los bisfosfonatos se depositen en mayor medida, y hacen que éste hueso no responda bien a las agresiones. Según Bagán et al⁹ el 77,7% de las osteonecrosis tenían como antecedente una o varias exodoncias. También podría ser importante el hecho de que las arterias de la mandíbula son terminales.

La incidencia de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos es muy variable. Es mucho mayor en el caso de los bisfosfonatos utilizados por vía intravenosa para tratamiento de pacientes oncológicos, puede variar del 0,8 al 12% de estos pacientes¹². Este dato es mucho más difícil de obtener en el caso de los bisfosfonatos orales o utilizados intravenosamente para el tratamiento de la osteoporosis. Aquí se habla de una incidencia menor a 1 caso por 1.000 pacientes en tratamiento^{12,19}.

Los diversos factores de riesgo para la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos se resumen, siguiendo a Khosla et al²⁰, en la tabla 3. Existe una cierta discrepancia sobre la posibilidad de predecir la aparición de la osteonecrosis. Marx²¹ indicó en 2007 que el telopéptido C-terminal del suero (CTX) tenía un poder predictivo, pero otros autores^{22,23,24} contestan que no se le puede otorgar ese valor al CTX, hacen falta estudios más amplios y con grupos control para llegar a esa conclusión.

¿Qué actitud debe de tener el médico, de cualquier especialidad, ante un paciente al que se le va a indicar tratamiento con bisfosfonatos?

Lo adecuado es siempre informar al paciente de esta posible complicación o efecto secundario. Si se van a recetar bisfosfonatos para tratamiento de la osteoporosis, u otras patologías no neoplásicas (bien sean orales o intravenosos), se le debe decir al paciente que acuda al dentista para cuidar y mantener la boca en el mejor estado de salud posible.

Si se van a indicar o recetar bisfosfonatos para tratamiento oncológico, se le debe insistir al paciente para que acuda al dentista, o al cirujano maxilofacial, para eliminar los posible focos infecciosos odontógenos y dientes no restaurables o

con gran afectación periodontal, y a ser posible, que estos tratamientos estén terminados 4 ó 5 semanas antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos. Luego deberá cuidar y mantener la boca en el mejor estado de salud posible. Por ahí va el futuro, ya han aparecido publicaciones^{25,26} con menos casos de osteonecrosis de los maxilares en el grupo de pacientes a los que se realizó este saneamiento de la boca antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos.

¿Qué actitud debe tener el dentista, o cirujano maxilofacial, ante un paciente que va a empezar el tratamiento con bisfosfonatos?

Si son bisfosfonatos orales o intravenosos para tratamiento de la osteoporosis u otras patologías no neoplásicas, se puede tratar como cualquier otro paciente que no vaya a recibir ese tratamiento¹⁹. Si son bisfosfonatos para tratamiento oncológico hay que eliminar todos los focos infecciosos odontógenos, dientes que no se puedan restaurar y aquellos que estén bastante afectados por la enfermedad periodontal. Este tratamiento debería estar acabado 4 ó 5 semanas antes de que comience el tratamiento con los bisfosfonatos^{16,17,25}.

¿Y qué actitud debe tener el dentista, o cirujano maxilofacial, ante un paciente que ya esté en tratamiento con bisfosfonatos?

Aunque no existe evidencia científica sobre el asunto, son múltiples los consensos que dan recomendaciones sobre como actuar^{27,28}. Aquí el problema tiene diversas variantes, que intentaremos esquematizar:

El paciente está tomando bisfosfonatos orales o intravenosos para tratamiento de la osteoporosis u otras patologías no neoplásicas.

Los tratamientos de rutina se pueden realizar sin ningún problema²⁷. La cosa se complica cuando se requieren tratamientos quirúrgicos (extracciones, implantes, cirugía apical y periodontal) o que afecten al hueso (raspado y alisado radicular, ortodoncia). Cómo mínimo hay que avisar e informar al paciente (anexo 1) pues, aunque pequeño, el riesgo de la osteonecrosis existe²⁷. Y aquí el grupo se subdivide en tres¹⁷:

Tabla 3. Factores de riesgo para la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos²⁰.

| | |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Bisfosfonatos intravenosos |
| 2 | Tratamiento oncológico |
| 3 | Extracciones dentales, cirugía oral que afecte a los huesos maxilares, mal ajuste de prótesis dentales, traumatismos intraorales |
| 4 | Duración del tratamiento con bisfosfonatos |
| 5 | Glucocorticoides |
| 6 | Factores de co-morbilidad (p. ej.: enfermedades malignas) |
| 7 | Abuso de alcohol y/o tabaco |
| 8 | Enfermedad dental o periodontal preexistente |

Pacientes que toman bisfosfonatos menos de 3 años y no tienen otros factores de riesgo asociados: Se puede realizar la cirugía sin más demoras.

Pacientes que toman bisfosfonatos menos de 3 años y a la vez toman corticoides sistémicos: habría que hablar con el médico que indicó el tratamiento con bisfosfonatos para valorar su retirada al menos 3 meses antes de la cirugía, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto²⁸ (edad > 70 años, presencia de fractura previa, densitometría con T-score < -2,0); y se reanudarían cuando el hueso hubiera cicatrizado.

Pacientes que toman bisfosfonatos más de 3 años, con o sin corticoides sistémicos a la vez: habría que hablar con el médico que indicó el tratamiento con bisfosfonatos para valorar su retirada al menos 3 meses antes de la cirugía, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto²⁸ (edad > 70 años, presencia de fractura previa, densitometría con T-score < -3,0), y se reanudarían cuando el hueso hubiera cicatrizado.

El paciente está tomando bisfosfonatos para tratamiento oncológico.

No se deben realizar tratamientos que afecten el hueso. Es aconsejable realizar tratamientos endodóncicos evitando, todo lo que se pueda, extraer los dientes. No se deben de colocar implantes en estos pacientes. Por ello hay que extremar la higiene oral.

El tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares pretende eliminar el dolor, controlar la infección del hueso, y minimizar la aparición o progresión de la necrosis ósea. El tratamiento quirúrgico se debe retrasar todo lo posible^{3,17}.

Anexo 1. Consentimiento informado utilizado en la Sección de Salud Bucodental en pacientes que toman bisfosfonatos orales.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea
Dirección de Atención Primaria
Unidad de Salud Bucodental

Plaza de la Paz, s/n - 1ª planta
31002 Pamplona
T 848429338
F 848429384

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES
QUE TOMAN BISFOSFONATOS ORALES**

APELLIDOS Y NOMBRE DEL/DE LA PACIENTE:

NOMBRE DEL DENTISTA QUE INFORMA:

FECHA (DÍA, MES Y AÑO):

Desde 2003, año en que apareció el primer caso descrito en la literatura científica, se han ido publicando cada vez más casos de **osteonecrosis de los maxilares**. Se trata de una enfermedad que afecta los huesos maxilares caracterizada por una infección que no acaba de curar, con exposición del hueso en la boca, supuración, dolor y otras manifestaciones. Esta enfermedad se ha asociado a:

1. El uso de bisfosfonatos:
 - en la inmensa mayoría de casos utilizados I.V. como tratamiento coadyuvante de distintos cánceres,
 - pero también se han observado algunos casos tras la utilización oral de estos medicamentos.
2. La realización de tratamientos dentales, como extracciones, implantes, cirugía oral y periodontal, en los pacientes que están tomando estos bisfosfonatos.

Usted, como paciente que está tomando bisfosfonatos orales debe saber que, aunque pequeño, existe el riesgo de que le aparezca tras la extracción, o la cirugía en la boca, una osteonecrosis de los maxilares, aunque se pongan en práctica (como evidentemente se va a hacer) todas las medidas y cuidados preventivos oportunos.

Por ello, tras ser informado y haber podido realizar las preguntas que he considerado oportunas, doy mi consentimiento para que se me realice:

.....
.....
.....

Si no me realizo este tratamiento las alternativas son:

.....
.....
.....

En Pamplona, a de de

Conclusiones

La osteonecrosis de los maxilares es un efecto secundario o una complicación, importante de los bisfosfonatos. Su frecuencia oscila entre el 0,8 y el 12% en los intravenosos por cáncer, mientras que su incidencia es notablemente inferior en los pacientes tratados por osteoporosis.

La osteonecrosis de los maxilares se relaciona, principalmente, con la potencia del bisfosfonato, el tiempo de tratamiento y las extracciones dentales o cirugía bucal que afecte al hueso. Los niveles de CTX en suero no tienen, hoy por hoy, una utilidad predictiva del riesgo de padecer osteonecrosis de los maxilares.

Todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con bisfosfonatos deben de ser

advertidos de la existencia de este efecto secundario. Deben realizar una revisión bucodental para eliminar focos infecciosos e irritativos antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos (sobre todo, los que van a ser tratados con bisfosfonatos intravenosos en casos oncológicos). También deberían recibir los oportunos consejos para mantener una adecuada salud bucodental y realizar revisiones bucodentales periódicas.

Todos los dentistas y cirujanos maxilofaciales deben conocer la existencia de esta patología y averiguar perfectamente los antecedentes médicos y farmacológicos de los pacientes para minimizar la aparición de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Deben advertir a los pacientes sobre esta posible complicación, documentándolo adecuadamente.

Bibliografía

- Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 668-77.
- Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 319-28.
- Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol* 2009; 45: 551-4.
- King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 667-77.
- Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-9.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 22-12-2009] Disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- Bagan JV, Murillo J, Jimenez 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: 120-3.
- Pastor-Zuazaga D, Garatea-Crelgo J, Martino-Gorbea R, Etayo-Pérez A, Sebastián-López C. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E76-9.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa (ref. (2009/03). Bisfosfonatos y osteonecrosis del maxilar: recomendaciones para la prevención [consultado 10-11-2009] Disponible en http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NIP_2009-03_bisfosfonatos.htm
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa (ref. 2009/10). Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos [consultado 10-11-2009] Disponible en http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
- Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention and management. *Annu Rev Med* 2009; 60: 85-96.
- Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 62: 763.
- Bagán JV, Diz Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera LM, et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares

(ONM) en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13 (Supl 3): 161-7.

17. 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.

18. Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2009; 45: 645-6.

19. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Gross AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-423.

20. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.

21. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.

22. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008; 44: 1088-9.

23. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 561-74.

24. Don-Wauchope A, Cole DEC. The (mis) use of bone resorption markers in the context of bisphosphonate exposure, dental surgery and osteonecrosis of the jaw. *Clin Biochem* 2009; 42: 1194-6.

25. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117-20.

26. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni P, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20: 137-45.

27. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobson PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1674-7.

28. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Jódar Gimeno E, del Pino Montes J, Díez Pérez A, Díaz Curiel M, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Madrid: Edicomplet, 2009.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>