

Evaluación del manejo farmacológico de la osteoporosis y la osteopenia en una institución de régimen especial de Bogotá

Pharmacological evaluation of osteoporosis and osteopenia treatment in an institution under the special health system in Bogotá

Susan D. Moncayo-Bravo y José J. López-Gutiérrez

Departamento de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. sdmoncayob@unal.edu.co; jjlopezg@bt.unal.edu.co

Recibido 14 Noviembre 2013/Enviado para Modificación 16 Julio 2014/Aceptado 9 Enero 2015

RESUMEN

Objetivo Evaluar los hábitos de prescripción de medicamentos utilizados en el tratamiento de osteoporosis y osteopenia en una institución de salud de régimen especial de Bogotá, comparados guías de manejo internacional de la osteoporosis.

Metodología Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Corresponde a un estudio de utilización de medicamentos sobre hábitos de prescripción, para el cual se tomó la información de 332 pacientes tratados con Bifosfonatos, sales de calcio, Ranelato de Estroncio y Teriparatida. Se evaluaron los hábitos de prescripción mediante la comparación con las Guías de manejo de la National Osteoporosis Foundation (NOF) y el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Resultados El 89 % de la población corresponde a mujeres con un promedio de edad de 67 años. La dosis y frecuencia de administración corresponde a lo establecido por las guías de manejo; el 32,2 % fue tratado con Bisfosfonatos por más de 3 años, el 94,2 % fue tratado en prevención primaria y el 89,6 % fue tratado sin diagnóstico de Osteoporosis mediante Densitometría Mineral Ósea (DMO). De acuerdo a las recomendaciones de la guía NOF el 67,3 % de los pacientes se trató innecesariamente.

Conclusiones Los hábitos de prescripción de medicamentos utilizados en el tratamiento de las osteoporosis no están de acuerdo a las guías de manejo, evidenciándose un uso no adecuado especialmente de bifosfonatos.

Palabras Clave: Osteoporosis, disfosfonatos, farmacoepidemiología (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To evaluate habits related to the prescription of drugs used in the treatment of osteoporosis and osteopenia in a health institution in Bogota as compared to two international clinical practice guidelines.

Methodology An observation and cross-sectional study with retrospective data collection. It is a study of drug-prescribing habits. Information was taken from 331 patients treated with bisphosphonates, calcium salts, strontium ranelate and teriparatide. The prescription habits were assessed by way of a comparison with the NOF clinician's guide for the prevention and treatment of osteoporosis and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines.

Results 89 % of the population were women with an average age of 67 years. The dose and frequency of the administration of drugs was in accordance with established guidelines. 32.2 % of patients were treated with bisphosphonates for over 3 years, 94.2% were treated with primary prevention, and 89.6 % had been treated without any osteoporosis diagnosis by DMO. Compared to the NOF guide, 67.3 % of the patients were treated unnecessarily.

Conclusions The drug prescription habits used in the treatment of the osteoporosis do not follow the guidelines, showing non-adequate use, especially of bisphosphonates.

Key Words: Osteoporosis, diphosphonates, pharmacoepidemiology (*source: MeSH, NLM*).

La osteoporosis es una entidad crónica y degenerativa que impacta primordialmente a la mujer especialmente durante la vida posterior a la menopausia. La osteoporosis es considerada como una serie de alteraciones del metabolismo óseo que conlleva a la pérdida progresiva de masa ósea y un deterioro de la calidad del hueso.

La población susceptible son las personas mayores ya que con la edad se incrementa la pérdida ósea y como tal el riesgo de fractura. La carga social y económica de la osteoporosis está en constante aumento, a la fecha afecta a más de 10 millones de personas en Estados Unidos y el impacto que se proyecta para el año 2020 es aproximadamente 14 millones para adultos mayores de 50 años, a nivel mundial, aproximadamente 200 millones de mujeres están diagnosticadas con osteoporosis (1).

La osteoporosis puede ser multifactorial, debiéndose muchas veces a fenómenos externos que pueden ser modificados. Una vez se han evaluado todos los factores de riesgo presentes en las personas se puede determinar el tipo de tratamiento, iniciando con la disminución de los factores de riesgo y si es necesario tratamiento farmacológico. No todas las personas mayores de 50 años o todas las mujeres postmenopáusicas son candidatos a ser tratados con medicamentos para la osteoporosis.

Acorde a las guías actuales, el diagnóstico de la osteoporosis está ligado al análisis de múltiples factores, recolectando todo tipo de información

que conlleve a una evaluación clara del riesgo de padecer fracturas, una anamnesis completa proporciona valiosa información acerca de los factores de riesgo, tanto los modificables como no modificables, exámenes complementarios como pruebas de laboratorio y la densitometría ósea, pueden concretar el diagnóstico. Sin embargo la DMO no ha demostrado evidencia de un valor absoluto de T-SCORE o Z-SCORE, con el cual se indique necesidad de tratamiento farmacológico (2,3).

Las opciones aprobadas para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis contemplan medicamentos para la prevención y tratamiento. Actualmente en Colombia están aprobados: Bifosfonatos (Alendronato, Etidronato, Ácido Zoledrónico, Risedronato), Ranelato de Estroncio, Calcio como suplemento, sólo o en combinación con vitamina D, modulador selectivo de los receptores estrogénicos (Raloxifeno) y un análogo de la hormona paratiroidea PTH (Teriparatida), entre otros. Dichos tratamientos disminuyen discretamente el riesgo de fractura en pacientes que han sufrido fracturas por fragilidad y/o diagnóstico de osteoporosis mediante densitometría de rayos X de doble energía (DXA), la farmacoterapia también puede reducir el riesgo de fractura en pacientes con baja masa ósea, sin previas fracturas, pero la evidencia es menos fuerte (4).

En el afán de prevenir fracturas, se cree que todas las pacientes postmenopáusicas deben consumir medicamentos que prevengan o minimicen la pérdida ósea, sin embargo ésta afirmación debe ser seriamente evaluada, ya que los medicamentos utilizados para tratar la osteoporosis están lejos de ser inocuos, además su utilización está limitada a incrementar la masa ósea, la cual es una variable subrogada. Un tratamiento eficaz no solo debe incrementar la densidad mineral ósea, también debe reducir la presencia de fracturas principalmente de cadera (4).

Los Bifosfonatos administrados por vía oral son medicamentos con baja biodisponibilidad (5), por lo cual el paciente debe estar al tanto de su adecuado uso y también de los posibles efectos adversos. Estudios indican que luego de 2 a 3 años de tratamiento con bifosfonatos los marcadores de recambio óseo se mantienen en el mismo nivel (6), por lo tanto es ideal establecer un límite prudente en el tratamiento crónico de la osteoporosis, se ha reportado que este tipo de medicamentos puede incrementar el riesgo de fibrilación auricular en mujeres postmenopáusicas (7,8), también se han documentado varios casos ONM que se presentan tras exodoncias, cirugías

endodónticas e incluso espontáneamente (9,10), series de casos sobre fracturas de fémur, además de incremento del riesgo de padecer uveítis y escleritis (11).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Fueron seleccionados todos los pacientes de la institución que recibieron Acido Zoledrónico, Acido Ibandrónico, Risedronato, Alendronato+Vitamina D, Ranelato de Estroncio y Teriparatida. Para el caso de pacientes que tienen prescrito Alendronato, Etidronato y suplementos de Calcio con o sin Vitamina D, se seleccionó una muestra probabilística basado en números aleatorios generados en una hoja de Excel Microsoft Office®.

Para el cálculo de la muestra de los pacientes tratados con Alendronato, Etidronato y suplementos de Calcio con o sin Vitamina D, se empleó el software Tamaño de Muestra en su versión 1.1, para estudios de corte transversal con una prevalencia esperada del 50 % y un nivel de confianza del 95 %, obteniendo 131, 56, 40 y 65 pacientes para cada medicamento respectivamente. El número total de pacientes fue de 332.

Las variables que se tuvieron en cuenta para el desarrollo del estudio y la recolección de la información fueron: edad, genero, tipo de afiliación, medicamento prescrito, dosis, tiempo de tratamiento, indicación del fármaco, criterios diagnósticos, presencia de fracturas previas por fragilidad, historia familiar de osteoporosis, índice de masa corporal, menopausia precoz, tabaquismo, ejercicio físico, enfermedades y consumo de medicamentos osteopenizantes. Todas las variables fueron consignadas en una herramienta de recolección de datos en Excel® 2010. Los factores de riesgo presentes en los pacientes se evaluaron según las guías de manejo de la National Osteoporosis Foundation (NOF) (12), la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para prevención primaria y secundaria (13) y la guía institucional (14), en las cuales se indicaba cuando iniciar tratamiento farmacológico.

RESULTADOS

Descripción sociodemográfica de la población

Se analizó la información contenida en 332 historias clínicas de los

pacientes que durante el periodo de estudio se les facturó uno o varios de los medicamentos incluidos en la selección.

Para el periodo de estudio se encontró que la mayoría de pacientes tratados con los medicamentos incluidos corresponde a mujeres, la edad de los pacientes en tratamiento con Bifosfonatos presenta una distribución normal con un promedio de 67 años y una desviación estándar de 8,85 años, las edades de los pacientes en tratamiento con Calcio (solo o asociado a vitamina D) muestran una distribución normal con un promedio de 65 años, y una desviación estándar de 11 años y para los pacientes que consumen Ranelato de Estroncio se presenta distribución sesgada a la derecha con una mediana de 67 años.

Del total de la muestra el 89 % corresponden al sexo femenino con un promedio de edad de 67 años, rango comprendido entre los 51 y 75 años que se caracteriza por la pérdida rápida de hueso, incluyendo una alta tasa de recambio óseo. También se identificó que 22,1 % pacientes eran mayores de 75 años.

Con relación a la afiliación se encontró que el 59,7 % de la población pertenece a una condición de cotizante y el 40,3 % restante es beneficiario, existiendo una similitud entre el número de cotizantes y beneficiarios.

Esquemas de tratamiento

Dosis: las dosis de los medicamentos empleadas en su mayoría se encuentran dentro de los rangos establecidos por las guías de manejo.

Duración del tratamiento: un 21,6 % de los pacientes fueron tratados con Bifosfonatos por un periodo entre 3 y 5 años y el 10,6 % consumió el medicamento por más de 5 años. En el caso del Calcio, el 25 % de los pacientes incluidos en el estudio consumieron suplementos de Calcio solos o en combinación con vitamina D de manera crónica (mayor a 5 años), para la Teriparatida y Ranelato de estroncio, el tiempo de consumo a la fecha de corte del estudio es inferior a 2 años.

Diagnóstico: los diagnósticos registrados en las historias clínicas abarcaron la mayoría de las clases de osteoporosis consignados en la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10). Se encontró que gran parte de las indicaciones en las que se utilizaron los medicamentos del estudio (59,4 %), pertenecen a osteoporosis no

especificada, idiopática y posmenopáusica, todas sin fractura patológica, estos resultados indican que la utilización de dichos medicamentos se hace en prevención primaria. Para el 14,4 % de los pacientes tratados con Bifosfonatos la indicación reportada en la historia clínica es osteoporosis, patología no registrada en el CIE- 10.

Cambios en el tratamiento farmacológico

De acuerdo a la información consignada en las historias clínicas, los médicos realizaron cambios en la terapia en el 33,9 % de los pacientes. El 30,8 % de los pacientes con Alendronato, el 29,8 % con sales de Calcio, el 100 % con Ranelato de Estroncio y el 85,7 % con Teriparatida, fueron tratados previamente con otro medicamento para la osteoporosis. En el 33,3 % de los pacientes que consumieron 2 o más medicamentos no se reportó motivos para el cambio en el tratamiento. Se informó también que el cambio en el tratamiento se debió a problemas de intolerancia en un 28,4 %, el 23,5 % cambió el tratamiento por aparentes problemas de eficacia, el 6,2 % finalizó tratamiento con un medicamento e inició uno nuevo, y finalmente el 3,7 % de los pacientes cambió de tratamiento por no aprobación del medicamento que venían consumiendo por parte del Comité Técnico Científico de la Institución.

Factores de riesgo empleados en el manejo de la Osteoporosis

Con la caracterización de los pacientes según los factores de riesgo para padecer osteoporosis, se observa que el 94,2 % de los pacientes están siendo tratados con Bifosfonatos para prevención primaria entendida como la ausencia de fracturas previas.

Para el Calcio y el Ranelato de estroncio su utilización en prevención primaria está acorde a lo reportado en las diferentes guías de manejo de Osteoporosis.

Pertinencia del tratamiento farmacológico

Con el fin de evaluar la pertinencia de los tratamientos prescritos, fue necesario calcular el riesgo individual de acuerdo a los factores de riesgo presentes.

La guía de manejo de la National Osteoporosis Foundation (NOF) en conjunto con la OMS, establece 10 factores de riesgo para hombres y mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años y que mediante el ingreso de dicha información al algoritmo FRAX[®] es posible calcular el riesgo de fractura a 10 años, la calculadora ya está disponible para Colombia

en su versión 3.1, y tiene en cuenta factores de riesgo como edad, género, presencia de historia familiar de fractura de cadera, osteoporosis secundaria, índice de masa corporal menor a 19, densitometría mineral ósea menor a -2,5 además de hábitos como el alcohol y el cigarrillo, estas condiciones fueron evaluadas en la población de estudio que fue tratada con Bifosfonatos, Ranelato de Estroncio y Teriparatida, el cálculo del riesgo por medio de esta herramienta está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente (15), sin embargo se utilizó para la evaluación de la pertinencia del tratamiento farmacológico en el estudio ya que el porcentaje del riesgo es tomado en consideración para intervención farmacológica por la guía de práctica clínica de la NOF.

Se realizó el cálculo del porcentaje de riesgo mediante el algoritmo FRAX[®], utilizando los umbrales americanos para intervención farmacológica los cuales son ≥ 3 % para fractura de cadera o ≥ 20 % para fractura mayor. El cálculo del riesgo según este algoritmo presentó la limitación de que la mayoría de las preguntas son dicotómicas, además no tiene en cuenta la presencia de 2 o más fracturas ni el tipo de las mismas.

Según la NOF, del total de los pacientes tratados con Bifosfonatos, el 33,7 % cumple con las indicaciones de tratamiento farmacológico. Para el caso del Ranelato y la Teriparatida el 100 % de los pacientes se encuentran dentro de las consideraciones para tratamiento farmacológico (12). No fue posible calcular el índice FRAX[®] para los pacientes tratados con suplementos de calcio, ya que las historias clínicas de los pacientes no contaron con la información necesaria para ingresar al algoritmo.

Realizando otra comparación de los factores de riesgo utilizados para iniciar tratamiento farmacológico de la osteoporosis, se cuantificaron los pacientes que cumplen con los parámetros establecidos por la NICE tanto para prevención primaria como secundaria. Para realizar esta comparación se cuantificó a los pacientes del estudio estaban dentro del rango de edad empleado en la guía para el inicio de tratamiento además de la presencia de factores de riesgo contemplados en la guía como: antecedentes familiares de fractura, consumo de alcohol mayor de 4 unidades por día y artritis reumatoide.

Esta guía de manejo no contempla todos los medicamentos incluidos en el presente estudio, sin embargo se hace la comparación para Alendronato, Etidronato, Risedronato y Teriparatida. Para el Alendronato se observa que

el 27 % se utiliza de acuerdo a las indicaciones de la NICE en prevención primaria y 75 % en prevención secundaria, para el Etidronato y Risedronato el 1,96 % y para la Teriparatida el 40 %.

DISCUSIÓN

La población de la institución en la cual se realizó el estudio está conformada en un alto grado por mujeres lo cual se encuentra acorde con los datos epidemiológicos (16), unas llegando a la menopausia y otras con menopausia ya establecida (14), también se identificó que el 22,1 % pacientes eran mayores de 75 años, edad en la cual se presenta una pérdida de hueso trabecular y cortical, pero desacelerada (16).

Con respecto a la dosis empleada para cada medicamento se observa que se encuentra según lo establecido en las guías sin embargo es de resaltar el tratamiento de pacientes con Alendronato 70mg cada quince días, dosis inferior a la aprobada para tratamiento o prevención de la osteoporosis (12-15).

La tercera parte de los pacientes con Bifosfonatos fueron tratados por 3 años o más, la evidencia científica demuestra una dudosa eficacia posterior a 3 años de tratamiento con el riesgo del incremento de reacciones adversas. En una revisión realizada por el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, se analizan múltiples ensayos clínicos de Alendronato, Risedronato, Ibandronato y Zoledronato (17), los resultados incluyen estimaciones teóricas de 3 a 5 años de tratamiento y ninguno de los estudios supera los 5 años de tratamiento con el agravante que agencias regulatorias como la FDA ya publicaron informaciones de seguridad para el Ácido Zoledrónico, por lo cual cambiaron su etiqueta e incluyeron la contraindicación en la pacientes con insuficiencia renal (18). Otros informes de seguridad incluyen casos de osteonecrosis mandibular con el uso crónico de Bifosfonatos (9,10). Teniendo en cuenta los resultados del estudio con la evidencia disponible a la fecha, se observa que el 32,2 % de los pacientes consumió Bifosfonatos por más de 3 años, tiempo en el cual su eficacia no es concluyente puesto que hay una disminución de los indicadores de recambio óseo y la consecuente alteración en la estructura ósea, por lo cual su utilización de manera crónica es muy cuestionable.

Para el caso de Teriparatida, la duración del tratamiento en el momento del estudio se encuentra dentro de lo establecido en la Guía NICE para

prevención secundaria, el Ranelato de Estroncio no se establece una duración de tratamiento dentro de las guías estudiadas sin embargo se debe tener en cuenta el balance riesgo beneficio del medicamento debido a los riesgos de tromboembolismo venoso y reacciones cutáneas alérgicas severas (19).

En cuanto a la indicación para la cual fueron prescritos los medicamentos, se encontró que no se registra en la totalidad de los pacientes lo cual puede sub estimar la prevalencia real de osteoporosis en la institución y en consecuencia la falta de medidas como programas de promoción y prevención que garanticen el mayor número de acciones que identifiquen, controlen y reduzcan los factores ambientales y de comportamiento, evitando la presencia de fracturas.

La tercera parte de los pacientes tratados con suplementos de Calcio no registran indicación de tratamiento, aunque el Calcio puede ser empleado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, es necesario establecer condiciones de consumo, optando por su ingesta en la dieta y si es necesario la utilización de suplementos aunque su absorción es aproximadamente del 30 % y su eficacia administrado por separado es mínima y asociado a vitamina D es modesta (20). Su consumo debe limitarse hasta una dosis de 3 gramos diarios de Calcio elemental (21), teniendo en cuenta las reacciones adversas gastrointestinales, el riesgo de hipercalcemia y sus consecuencias, el American College of Physicians recomienda adicionarla a la terapia solo en regímenes de tratamiento (22).

En referencia a la pertinencia del tratamiento farmacológico la guía del NICE establece pautas concretas, como primera línea recomienda el Alendronato y Etidronato o Risedronato los cuales tienen instrucciones relativamente complejas para su administración. El Alendronato y Risedronato deben ser ingeridos con 200 ml y 120 ml de agua, respectivamente, antes e inmediatamente después de la administración no se debe comer ni beber, y se debe permanecer de pie durante periodos de tiempo estipulados, por su parte, el Etidronato se debe tomar con el agua en el punto medio de 4 horas de ayuno (es decir, 2 horas después y 2 horas antes de la comida, vitaminas con suplementos de minerales como el hierro, suplementos de calcio, los laxantes que contienen magnesio o antiácidos que contienen calcio o aluminio).

El Ranelato de estroncio es recomendado cuando los Bifosfonatos orales no se administraron de una manera adecuada o no fueron tolerados.

El 33,3 % de pacientes a los cuales se les realizó cambio en el tratamiento farmacológico, sus médicos tratantes no reportan el motivo del cambio, lo cual es cuestionable, pues no hay un soporte escrito en la historia clínica sobre la justificación del cambio.

Evaluando el cambio en el tratamiento farmacológico de los pacientes se encontró que uno de los motivos por los cuales se realizó fue por intolerancia al medicamento sustituido. En algunos de ellos el cambio se dio por otro bifosfonato que de acuerdo a la literatura disponible, la incidencia de reacciones adversas de los Bifosfonatos orales son similares entre sí, pero por su diferente frecuencia de administración pueden ser más tolerables los de administración semanal o mensual (23).

Estos problemas de seguridad que originaron el cambio de terapia no fueron registrados en el programa institucional de farmacovigilancia.

También se reportaron problemas de efectividad, unos relacionados con la disminución en la densitometría ósea, lo cual no es un motivo justificable de cambio ya que el objetivo terapéutico de los medicamentos para el tratamiento y prevención de la osteoporosis es la minimización del riesgo de fractura, en otras palabras que el paciente tratado no presente fracturas recidivantes o no las presente durante el tratamiento.

Dentro de los factores de riesgo evaluados para cada paciente del estudio se encontró que hábitos como fumar, sedentarismo, alcoholismo e índice de masa corporal son prevenibles con recomendaciones higiénico-dietéticas adecuadas. Es importante tener en cuenta que la prevención primaria es la que actúa en la fase prepatogénica de la enfermedad donde la modificación de los factores de riesgo prevenibles es fundamental para evitar la aparición de fracturas. En el caso de la prevención secundaria no todos los pacientes deben tratarse farmacológicamente pues es necesario evaluar el riesgo/beneficio individual, sin suponer que un tratamiento a largo plazo es seguro y eficaz (24).

En el presente estudio, los Bifosfonatos son los medicamentos que presentan mayor uso posiblemente innecesario, se observa que el 79,6 % de los pacientes estaría siendo tratado en condición de Osteopenia o con DMO normal $\geq -2,5$. La DMO no cumple con los requisitos de una prueba diagnóstica eficaz con una alta sensibilidad y especificidad, lo cual indica que no es un criterio suficiente para discriminar entre pacientes

con osteoporosis, osteopenia o normales (25), sin embargo es el método diagnóstico más utilizado en el momento, razón por la cual se debe tener en cuenta en el momento de realizar intervención farmacológica. Es de esperar que si se inicia farmacoterapia antes de lo necesario, se puede incurrir en riesgos como la presencia de fracturas femorales atípicas de subtrocánter y diáfisis (17), el posible incremento en el riesgo de cáncer de esófago producido por bifosfonatos orales (26), además de las reacciones adversas ya conocidas de este grupo farmacológico.

Los resultados para la guía NICE son similares en comparación con la NOF, lo cual demuestra, al parecer, una prescripción innecesaria de estos medicamentos.

Realizando una evaluación del tratamiento farmacológico de los pacientes incluidos en el estudio, se observa que no hay pautas de manejo establecidas. El tratamiento farmacológico de la osteoporosis, especialmente con bifosfonatos debe estar guiado por el riesgo de fractura de cada paciente y su necesidad de prevención farmacológica una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual (27), siguiendo estrictamente las condiciones de uso aprobadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ♣

REFERENCIAS

1. Argentina. Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Guías para tratamiento y diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. Actualiz Osteol. 2007; 3(3): 117-163.
2. Mounach A, Abayi DA, Ghazi M, Ghozlan I, Nouijai A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Discordance between hip and spine bone mineral density measurement using DXA: prevalence and risk factors. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38: 467-71.
3. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, Fuerst T, Hadji P, Itabashi A, Krieg MA, Lewiecki EM. Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008; 11: 188-206.
4. Erviti J. Drugs Prescription for the Osteoporosis. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2003; 26(3): 107-12.
5. Micromedex Health Care. Drugs Database. Thomson Series. [Internet]. Disponible en www.thomsonhc.com. Consultado febrero de 2010.
6. Schmidt G, Horner K, McDanel D, Ross M, Moores K. Long-Term Use of Bisphosphonates Increases Risk for Atypical Fractures. *Clinical Consultation. American Society of Health System Pharmacist.* 2010; 67.
7. Bhuriya R, Singh M. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2010;142(3): 213-7.
8. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med.* 2009; 265: 581-92.

9. Pazianas M, Miller P. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics*. 2009; 29(8): 1548-58.
10. Sook-Bin W, Hellstein J, Kalmar J. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*. 2006; 144:753-761.
11. Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012; DOI:10.1503/cmaj.111752.
12. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective estrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. London: NICE; 2005.
14. Universidad Nacional de Colombia. Unidad de Servicios de Salud. Unisalud. Guía para el manejo de la mujer posmenopáusica; 2009.
15. ISCD Official Positions. [Internet]. Disponible en: <http://www.iscd.org/official-positions/2010-official-positions-iscd-iof-frax/>. Consultado febrero de 2010.
16. Landa MC. Papel de la terapia hormonal sustitutiva, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. *Anales Sis San Navarra*. [Internet]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600009&lng=es. Consultado febrero de 2010.
17. Erviti J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2009; 17(5):65-75.
18. FDA. Reclast (zoledronic acid): Drug Safety Communication - New Contraindication and Updated Warning on Kidney Impairment. FDA MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270464.htm>. Consultado febrero de 2010.
19. European Medicines Agency. Human Medicines. Patient Safety Announcement. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate). EMA/183047/2012.
20. Hassan M, Drake M, Mullan R, Mauck K, Stuart L, Lane M, et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. March 30, 2012 jc. 2011-3060.
21. Micromedex Health Care. *Drugs Database*. Thomson Series. [Internet]. Disponible en www.thomsonhc.com. Consultado febrero de 2012.
22. Qseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forciea M, Owens D. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 149(6):197-213.
23. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1023-31.
24. Therapeutics Initiative. A Systematic Review of the Efficacy of Bisphosphonates. *Therapeutics Letter*. Sep-Oct. 83:1-2.
25. Vilaseca R, Valero C, Boncompte P, Muñoz J, Contreras C, Romera M. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de los criterios de indicación de densitometría ósea de la agencia de evaluación de tecnologías e investigación médicas de Cataluña. *Reumatol Clin*. 2011; 07 (03):161-166.

26. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. Continúa la revisión sobre la seguridad de los medicamentos para la osteoporosis (bifosfonatos) por vía oral en relación con un probable aumento de riesgo de cáncer de esófago. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266340.htm#sa>. Consultado febrero de 2012.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Biológicos. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Ref: 2009/10, 25 de septiembre de 2009.