

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN FARMACIA

SEPTIEMBRE 2013

# BIFOSFONATOS EN OFICINA DE FARMACIA



Autora: Rosario Reina Toresano

Tutora: Irene Iglesias Peinado

## RESUMEN

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos ampliamente dispensados en las oficinas de farmacia. Se recetan, sobre todo, para tratar la osteoporosis postmenopáusicas. Debido a que son medicamentos usados a largo plazo, en los últimos años se han detectado una serie de reacciones adversas importantes entre las que cabe destacar la necrosis maxilofacial, dolor músculoesquelético, fibrilación auricular y trastornos inflamatorios oculares.

Además, son medicamentos que requieren unas pautas muy concretas de administración debido a interacciones, riesgo de esofagitis y su baja absorción.

Los pacientes con osteoporosis son tratados también con complementos de calcio y vitamina D y, para mejorar su pronóstico, requieren unos hábitos de vida y alimentación correctos.

Es por todo esto que desde la oficina de farmacia debemos conocer ampliamente los aspectos relacionados con el correcto tratamiento farmacológico y no farmacológico de estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

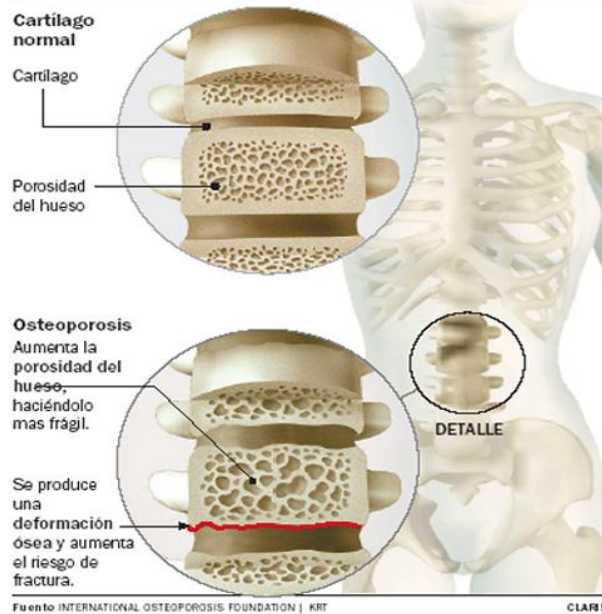
Enfermedades en cuyo tratamiento se prescriben bifosfonatos:

### OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por baja masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente incremento en la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. El hueso es un tejido en remodelación continua. Cuando se rompe el equilibrio entre formación y destrucción ósea, debido por ejemplo a cambios en la dieta u hormonales, se pierden los minerales que mantienen la dureza y densidad características del hueso. Esta circunstancia se llama osteopenia. Cuando la pérdida es mayor y el hueso tiene más riesgo de fractura, estamos delante de la osteoporosis, aumentando el riesgo de fractura, sobre todo en la cadera, la columna dorsal y las muñecas.

#### Zona de riesgo

La osteoporosis, que afecta la calidad de los huesos, es una de las principales causas de fractura y hasta invalidez en hombres y mujeres mayores. Los huesos más afectados son los de la columna vertebral y la cadera.



Los huesos están formados por una red de colágeno tipo I sobre el que se deposita fosfato cálcico, lo que permite que sean tan fuertes como flexibles. Durante la resorción, los osteoclastos disuelven el hueso y unos enzimas rompen dicha red.

Esto va seguido de la formación de nuevo hueso por los osteoblastos, que secretan osteocalcina y precursores del colágeno, para formar otra red que será de nuevo mineralizada. El proceso es continuo y se llama remodelado óseo, tiene lugar en todo el cuerpo, reemplazando así un 8-10% de hueso cada año.

(Fig.1: Esquema del hueso)

Durante la infancia la formación es mayor a la resorción, por lo que aumenta la masa ósea. A partir de los 30 años, la formación disminuye y la resorción se recupera, de manera que empieza a disminuir la masa ósea. Este proceso natural, puede verse

agravado por las distintas causas a continuación enumeradas, que han sido consideradas como factores de riesgo de la osteoporosis:

- Genéticos
- Ambientales: Tabaquismo, abuso de alcohol, inactividad física, bajo consumo de calcio en la dieta y escasa exposición al sol.
- Estado menstrual: Menopausia precoz y amenorreas previas. Las mujeres, durante la menopausia, pueden perder masa ósea debido a la disminución de los estrógenos y una menopausia precoz aumentaría la pérdida. Según algunos estudios, una mujer puede perder más del 20% de su masa ósea en los primeros 5 a 8 años tras la menopausia. Los hombres con niveles bajos de testosterona también tienen mayor riesgo de enfermedad
- Medicamentos como glucocorticoides (7,5mg/d de prednisona durante más de 6 meses), antiepilépticos, terapias de sustitución hormonal (tiroxina) y anticoagulantes (warfarina y heparinas).
- Enfermedades endocrinas: Hiperparatiroidismo, tirotoxicosis, Cushing, enfermedad de Addison...
- Enfermedades hematológicas: Mieloma múltiple, linfomas, leucemias y anemia perniciosa.
- Enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.
- Enfermedades gastrointestinales como el síndrome de mala absorción o enfermedades hepáticas crónicas.

Existen distintos tipos de osteoporosis, pudiendo clasificarlas en:

- **Osteoporosis posmenopáusica:** la causa principal es la falta de estrógenos. En general, los síntomas aparecen en mujeres de 51 a 75 años de edad, aunque pueden empezar antes o después de esas edades.
- **Osteoporosis senil:** resultado de una deficiencia de calcio relacionada con la edad y de un desequilibrio entre la velocidad de degradación y de regeneración ósea. Afecta, por lo general, a mayores de 70 años y es dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones.
- **Osteoporosis secundaria:** Puede ser consecuencia de ciertas enfermedades, como la insuficiencia renal crónica y ciertos trastornos hormonales, o de la administración de ciertos fármacos, como corticosteroides, barbitúricos, anticonvulsivantes y cantidades excesivas de hormona tiroidea.

Los síntomas de esta enfermedad incluyen:

- Deformidades de la columna
- Dolor muscular
- Debilidad de los hueso/fracturas
- Dolor en el cuello

- Pérdida de peso y de talla

Generalmente, la osteoporosis no se detecta hasta que aparecen síntomas clínicos claros, como la reducción de la estatura y las fracturas. Éstas se producen normalmente en las vértebras torácicas y lumbares, el cuello, el fémur y el radio distal.

Tabla 1

Clasificación T-score	
Diagnóstico densitométrico	DMO valor T o T-score
Normal	$T > -1,0$
Osteopenia (baja masa ósea)	$T < -1,0$ y $> -2,49$
Osteoporosis	$T < -2,5$
Osteoporosis grave o establecida	$T < -2,5$ + fractura por fragilidad

DMO: densitometría ósea.  
WHO Scientific Group, 2004<sup>7</sup>.

Al tratarse de una enfermedad asintomática, hasta la presentación de sus complicaciones óseas, es necesario un diagnóstico precoz, que viene inducido por la historia clínica, con análisis de factores genéticos, nutricionales, ambientales y factores de riesgo, así como la determinación de marcadores bioquímicos de edad ósea y la medida del contenido mineral óseo mediante densitometría. En primer lugar es necesaria una exploración física que debe incluir una medición de la talla para detectar su pérdida.

(Fig.2: Clasificación en función de la DMO)

La cuantificación de la DMO (densidad media ósea, fig.2), determinada por el cociente entre la masa ósea (medida en gramos) por la superficie (medida en centímetros cuadrados), se ha convertido en un elemento esencial para la evaluación de pacientes con riesgo de osteoporosis ya que, es uno de los mejores factores predictores del riesgo de fractura por fragilidad. También son útiles las radiografías del perfil de la columna lumbar y dorsal para descartar la presencia de fracturas vertebrales. En la tabla quedan contemplados los criterios diagnósticos de osteoporosis

Debido al envejecimiento progresivo de la población, la osteoporosis es una de las enfermedades emergentes con mayor prevalencia en los últimos años. Su consecuencia más importante son las fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca, principalmente asociadas a edades avanzadas, que repercute en la calidad de vida y en el coste sociosanitario. Más de 2.5 millones de personas en España la padecen osteoporosis, de los cuales  $\frac{3}{4}$  son mujeres. Se calcula que una de cada cuatro mujeres españolas mayores de 50 años la padecen. Es una “epidemia silenciosa” que causa

40.000 fracturas de cadera y más de 100.000 fracturas vertebrales al año en nuestro país. Esto podría generar un coste superior a los 700 millones de euros anuales.

Además, es una enfermedad compleja y con baja adherencia en el tratamiento por varias razones:

- Puede ser asintomática por lo que el paciente no percibe la necesidad del tratamiento.
- El tratamiento es complejo. Suelen combinarse varios fármacos, son tratamientos de larga duración. Los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos que los destinados a promover la remineralización, por lo que se debería empezar antes de que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible, siendo necesaria una concienciación del paciente.
- Escaso conocimiento del aspecto beneficio/riesgo de los tratamientos, consecuencia de la dificultad de correlacionar la densidad ósea con el riesgo de fracturas. Esto es debido a la larga duración que requerirían los correspondientes ensayos clínicos. Además, la mayoría de los ensayos se realizan en inmediatamente períodos posteriores a la menopausia, y no en aquellos grupos de mayores de 70 años, más susceptibles a fracturas.
- Posibles efectos adversos. Se han detectado algunos bastante preocupantes como osteonecrosis de maxilares, dolor óseo, fibrilación auricular, fracturas atípicas o trastornos inflamatorios oculares

Teniendo en cuenta estos condicionantes, se pueden describir los principales tratamientos para la osteoporosis:

- **Estrógenos:** Retrasan la desmineralización. El mecanismo no se conoce bien, pero se cree que es una reacción directa sobre el hueso porque se han descubierto receptores de estrógenos en los osteoblastos. Sin embargo, el riesgo para su uso a largo plazo hace que la THS no deba contemplarse como terapia de primera línea en la prevención de la osteoporosis. Se mantiene pues, como una opción para mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, que no respondan o no toleren otros tratamientos alternativos.
- **Moduladores de receptores estrogénicos:** Retrasan la desmineralización ósea. El primero de este tipo de fármacos que fue comercializado fue el *raloxifeno* (*Evista*® y *Optruma*®), posteriormente apareció el *bazedoxifeno* (*Conbriza*®). Son una interesante alternativa a los estrógenos al no producir estimulación mamaria ni endometrial, no asociándose a riesgo de cánceres ginecológicos. El efecto sobre la densidad ósea es menos marcado que el de los bifosfonatos. La hormona paratiroidea o el estroncio, pero poseen un perfil más beneficioso que estos últimos sobre los lípidos sanguíneos, especialmente sobre las lipoproteínas HDL.

- **Calcitonina:** Retrasa la desmineralización. Es una hormona que interviene en la regulación natural del calcio, inhibiendo los osteoclastos. La eficacia de la calcitonina en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos, siendo los efectos indeseables a largo plazo mucho menores. Se han introducido formulaciones para su administración vía nasal, que facilita en gran medida su administración continuada, aunque se haya tenido que doblar la dosis (200 UI/d) respecto a las vía IM o SC. Se suele administrar un suplemento de calcio para evitar un hiperparatiroidismo secundario.

(*Calcitonina*®, *Calsynar*®, *Miacalcic*®, *Oseototal*®, *Ospor*®, *Osteobión*®, *Tonocaltin*®...)

- **Calcio:** Retrasa la desmineralización, ya que el aumento de la calcemia inhibe la secreción de hormona paratiroidea. El calcio no puede contrarrestar la descalcificación acelerada debido a la falta de estrógenos, por lo que no sería eficaz en los cinco primeros años de la menopausia. Pasado dicho periodo, un aporte regular de calcio retrasa la velocidad de descalcificación y reduce hasta un 30% la incidencia de fracturas de cadera.

Suele combinarse con vitamina D, asumiendo que facilita la absorción. Es el tratamiento tradicional de la osteoporosis, no obstante, la dosis óptima no ha sido determinada, siendo las recomendaciones actuales 1500mg/d junto con 400-800 UI de vitamina D.

Es mejor administrarla en varias dosis junto con las comidas, usando preparados efervescentes o solubles para facilitar la absorción, que en ancianos suele estar disminuida.

-Calcio, carbonato: *Mastical*®, *Natecal*®

-Calcio, fosfato: *Ostram*®, *Calcio 20 emulsión*®

-Combinaciones: *Calcium Sandoz*®, *Osteopor*®, *Bonesil*®, *Carbocal D*®, *Ideos*®...

- **Bifosfonatos:** Retrasan la desmineralización. Son variaciones químicas, más resistentes a la hidrólisis enzimática, de los pirofosfatos que constituyen la estructura mineral del hueso. A la dosis usada para el tratamiento de la osteoporosis, no se incorporan a la estructura ósea, sino que se absorben sobre los cristales de hidroxapatita y allí inhiben la acción de los osteoclastos.

El *etidronato disódico* (*Osteum*®) fue el primero de ellos, pese a aumentar la densidad ósea y reducir el riesgo de fracturas, su uso continuado termina interfiriendo con la remineralización, produciendo osteomalacia. Por este motivo, los tratamientos tienen que ser intermitentes. También son muy comunes el *alendronato* (*Ácido Alendronico semanal*®, *Adelan semanal EFG*®, *Calbion semanal*®, *Fosamax*®, *Lefosan*®...), el *ácido ibandronico* (*Bonviva*®), el *pamindronato* y el *risedronato* (*Acrel*®, *Actonel*®...)

Un inconveniente muy común es su mala absorción. Para optimizarla, el paciente debe estar en ayunas las dos horas anteriores y posteriores a la toma, siendo ésta en posición erecta, bien de pie o sentado, y con un vaso entero de agua para evitar esofagitis.

- **Hormona paratiroidea:** La *PTH (Preotact®)*, y sus fragmentos como la *teriparátida (Forsteo®)*, han demostrado ser potentes estimuladores de la resorción y formación ósea, pudiendo incrementar o disminuir la masa ósea según las circunstancias fisiopatológicas de la persona. Se requieren incrementos intermitentes de PTH plasmática, lo cual se consigue mediante la administración exógena en forma de inyecciones subcutáneas diarias, para un aumento de la actividad de formación ósea: La PTH aumenta la resorción ósea, elevando la calcemia durante 6-8h. Esto estimula la síntesis renal de vitamina D, así, se produce un aumento en la absorción intestinal de calcio y una reabsorción de calcio y fósforo en el riñón, por lo que una mejor mineralización.
- **Sales de estroncio:** El *anelato de estroncio (Osseor®, Protelos®...)* aumenta la formación de hueso a través de la potenciación de la replicación de las células precursoras de osteoblastos, así como del incremento de la síntesis de colágeno y de otras proteínas no colagénicas. Además, reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y su actividad resortiva. Sin embargo, se han detectado varios casos de hipersensibilidad grave, síndrome DRESS, que cursan con erupción cutánea, fiebre, afectación renal y hepática...
- **Denosumab:** Anticuerpo monoclonal dirigido al ligando del receptor RANK, presente en los osteoclastos. Al bloquear dicho RANKL, se impide la activación osteoclástica, actuando como un agente antirresortivo. Se encuentra en fase de investigación.
- **Fluoruros:** El *fluoruro sódico* se deposita en el esmalte y en el hueso, pudiendo en este último estimular su formación. En su momento se propuso para el tratamiento de la osteoporosis, pero al observar que el hueso formado era de mala calidad se abandonó.

## ENFERMEDAD DE PAGET

Esta enfermedad es también conocida como osteitis deformante, denominación que hace referencia a la inflamación del hueso y la deformación secundaria que se produce. Después de la osteoporosis, es el trastorno óseo más frecuente en los países de nuestro entorno. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad y rara vez aparece antes de los 40 años.

Normalmente la enfermedad no provoca síntomas y es descubierta casualmente. Una elevación de las fosfatasas alcalinas en un análisis rutinario o su hallazgo casual en una radiografía solicitada por otros motivos, son las circunstancias más frecuentes por las que se llega a su diagnóstico.

La enfermedad puede afectar a un solo hueso (monostótico) o varios (poliostótico).

Los huesos más frecuentemente afectados suelen ser cráneo, columna y pelvis, aunque puede afectarse cualquier hueso.



Cuando la enfermedad de Paget ocasiona síntomas, éstos son debidos a: dolor, deformidad, síntomas articulares o un aumento de vascularización.

El dolor es motivado por el agrandamiento del hueso y la producción de microfracturas debido a que el hueso que se forma es de mala calidad. Es un dolor óseo profundo que se agrava al permanecer de pie o al caminar.

La deformidad es producida por el remodelado y el aumento del hueso. Es frecuente que cuando se afecte la tibia se encorve en sentido anterior originando una deformidad en "sable". Otros huesos como fémur y húmero se encorvan en sentido lateral. O cuando se afecta el cráneo, éste se agrande originando dolor de cabeza.

Si afecta a varias vértebras provoca una joroba o cifosis.

El tratamiento de esta enfermedad consiste en analgésicos y/o antirreabsortivos (Calcitonina o Bisfosfonatos: etidronato, alendronato, clodronato, pamidronato, tiludronato, risedronato, etc.).

En el momento actual el tratamiento con antiresortivos permite restaurar y mantener dentro de los límites normales el excesivo y desordenado remodelado que se produce en la enfermedad de Paget.

## OBJETIVOS

1. Conocer los distintos tipos de bifosfonatos dispensados en Oficinas de Farmacia.
2. Describir las indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos más importantes y posología de cada uno de ellos.
3. Saber aconsejar al paciente la forma adecuada de administración.
4. Saber orientar al paciente sobre el tratamiento no farmacológico asociado a la enfermedad osteoporótica.

## BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos se adsorben en los cristales de hidroxiapatita de los huesos, enlenteciendo su velocidad de crecimiento y disolución, y con ello, la velocidad de recambio óseo. Los bifosfonatos tienen un importante papel en la profilaxis y tratamiento de la osteoporosis, incluida la inducida por los corticosteroides; el ácido alendrónico y el risedronato sódico se consideran los fármacos de elección para estos trastornos, pero puede valorarse el etidronato disódico si estos fármacos no resultan adecuados o no se toleran bien.

Los bifosfonatos se emplean asimismo para tratar la *enfermedad de Paget*, la hipercalcemia asociada a neoplasias y una metástasis ósea en el cáncer de mama. El etidronato disódico puede alterar la mineralización ósea si se utiliza de forma continua o en dosis altas (p. ej., para tratar la *enfermedad de Paget*).

El ranelato de estroncio estimula la formación ósea y reduce la resorción ósea. Está autorizado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El Scottish Medicines Consortium aconsejó restringir el uso (julio de 2005) del ranelato de estroncio cuando los bifosfonatos están contraindicados o no tolerados y, luego, sólo en mujeres mayores de 75 años con una fractura previa y una baja densidad mineral ósea o en mujeres que corren un riesgo parecido

## ÁCIDO ALENDRÓNICO

### **Precauciones:**

Trastornos gastrointestinales superiores (disfagia, enfermedad esofágica sintomática, gastritis, duodenitis o úlceras. Antecedentes (desde el año anterior) de úlceras, hemorragia digestiva activa o cirugía del tracto gastrointestinal superior; insuficiencia renal (el laboratorio recomienda evitar el preparado si el aclaramiento de creatinina es menor de 35 ml/min); corregir las alteraciones del metabolismo del calcio y mineral (p. ej., carencia de vitamina D, hipocalcemia) antes de empezar y controlar el calcio sérico durante el tratamiento; descartar otras causas de osteoporosis. **Alteraciones del esófago y otros factores que retrasen el vaciado** (p. ej., estenosis o acalasia), hipocalcemia, embarazo y lactancia

### **Efectos adversos:**

Reacciones esofágicas, dolor y distensión abdominales, dispepsia, regurgitación, melena, diarrea o estreñimiento, flatulencia, dolor osteomuscular, cefalea grave; *raramente* erupción, prurito, eritema, fotosensibilidad, uveítis, escleritis, descenso transitorio del calcio y fosfato séricos; náuseas, vómitos, gastritis, ulceración péptica y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria y angioedema); mialgia, malestar

general y fiebre al empezar el tratamiento; *excepcionalmente*, reacciones cutáneas graves (incluido el síndrome de Stevens-Johnson).

**REACCIONES ESOFÁGICAS.** Se han descrito reacciones esofágicas graves (esofagitis, úlceras esofágicas, estenosis y erosiones); hay que advertir a los pacientes para que dejen de tomar la medicación y soliciten asistencia médica si se observan síntomas de irritación esofágica como disfagia, pirosis reciente o progresiva, odinofagia o dolor retroesternal.

### **Posología:**

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y masculina: 10 mg/día o (en la osteoporosis posmenopáusica) 70 mg, 1 vez por semana.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica: 5 mg al día.

Prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por los corticoesteroides: 5 mg/día

**ADVERTENCIA.** Los comprimidos deben deglutirse enteros con abundante agua, en una posición erecta (sentado o de pie); se deben ingerir con el estómago vacío al menos 30 min antes del desayuno (o de cualquier otro tratamiento por vía oral); el paciente debe permanecer sentado o de pie durante al menos 30 min después de tomar el comprimido.

## **CLODRONATO SÓDICO**

### **Precauciones:**

Vigilar la función renal y hepática y el recuento de leucocitos; asimismo, controlar periódicamente el calcio y el fosfato séricos; disfunción renal en pacientes tratados al mismo tiempo con AINE; mantener un aporte adecuado de líquidos durante el tratamiento;

### **Contraindicaciones:**

Insuficiencia renal moderada o grave; embarazo y lactancia

### **Efectos adversos:**

Náuseas, diarrea, reacciones cutáneas.

**Posología:**

Lesiones osteolíticas, hipercalcemia y dolor óseo asociado con metástasis óseas en los pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple: *por vía oral*: 1,6 g/día en 1 o 2 tomas, aumentando en caso de necesidad hasta 3,2 g/día como máx.

ADVERTENCIA. Evitar los alimentos durante 1 h antes y después del tratamiento, sobre todo los productos que contengan calcio (p. ej., leche); evitar asimismo los suplementos de hierro y minerales y los antiácidos; mantener un aporte adecuado de líquidos.

**RANELATO DE ESTRONCIO****Precauciones:**

Predisposición a la tromboembolia; interfiere con las medidas colorimétricas del calcio en la sangre y en la orina; insuficiencia renal.

**Contraindicaciones:**

Embarazo, lactancia.

**Efectos adversos:**

Náuseas, diarrea; tromboembolismo venoso; cefalea; dermatitis, eccema.

**Posología:**

2 g/día con agua, preferentemente a la hora de acostarse.

ADVERTENCIA. Evitar los alimentos durante 2 h antes y después de tomar los gránulos, sobre todo los productos que contienen calcio (p. ej., leche); evitar asimismo los antiácidos concomitantes que contengan hidróxidos de aluminio y de magnesio durante 2 h tras la toma de los gránulos.

**ETIDRONATO DISÓDICO****Precauciones:**

Insuficiencia renal

**Contraindicaciones:**

Insuficiencia renal moderada o grave; embarazo y lactancia; no indicado en la osteoporosis en presencia de hipercalcemia o hipercalciuria ni en la osteomalacia.

**Efectos adversos:**

Náuseas, diarrea o estreñimiento, dolor abdominal; aumento del dolor óseo en la enfermedad de Paget, además aumento del riesgo de fractura con las dosis altas en la enfermedad de Paget (suspender si ocurren fracturas); *rara vez*, exacerbación del asma, reacciones cutáneas (entre otras, angioedema, erupción, urticaria y prurito), hiperfosfatemia transitoria, cefalea, parestesias, neuropatía periférica; trastornos hematológicos (entre otros, leucopenia, agranulocitosis y pancitopenia).

**Posología:**

Enfermedad de Paget ósea: *por vía oral*: 5 mg/kg en una sola dosis diaria hasta 6 meses; se pueden utilizar dosis superiores a 10 mg/kg/día durante 3 meses con cautela, pero las dosis mayores de 20 mg/kg/día no se recomiendan; el tratamiento se puede repetir después de un intervalo no menor de 3 meses si hay pruebas de reactivación: indicadores bioquímicos (evitar el retratamiento prematuro).

SEGUIMIENTO. Analizar el fosfato sérico, la fosfatasa alcalina sérica y (si es posible) la hidroxiprolina en orina antes de empezar el tratamiento y en intervalos trimestrales: consultar el resto de los detalles en la ficha técnica del producto.

***Osteoporosis:***

ADVERTENCIA. Evitar los alimentos durante al menos 2 h antes y después del tratamiento por vía oral, sobre todo si el alimento contiene calcio (p. ej., leche); evitar también los suplementos de hierro y minerales y los antiácidos.

---

**ÁCIDO IBANDRÓNICO****Precauciones:**

Insuficiencia renal vigilar la función renal y el calcio, fosfato y magnesio séricos; cardiopatías (evitar la sobrecarga de líquidos); lactancia

**Contraindicaciones:**

Embarazo

**Efectos adversos:**

Hipocalcemia, hipofosfatemia, síntomas pseudogripales (incluyendo fiebre, escalofríos y dolores musculares), dolores óseos; reacciones esofágicas, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, faringitis; cefalea, astenia; *rara vez*, anemia, reacciones de hipersensibilidad (prurito, broncoespasmo y angioedema).

REACCIONES ESOFÁGICAS. Se han descrito reacciones esofágicas graves con todos los bifosfonatos por **vía oral**; hay que advertir al paciente para que suspenda el tratamiento y solicite asistencia médica de los síntomas de irritación esofágica, disfagia, odinofagia, dolor retrosternal o pirosis.

**Posología:**

Disminución del daño óseo de las metástasis óseas del cáncer de mama: *por vía oral*: 50 mg al día, *o en infusión intravenosa*: 6 mg cada 3-4 semanas.

Hipercalcemia secundaria a neoplasia: *en infusión intravenosa* según la concentración sérica de calcio: 2-4 mg en una sola infusión.

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica: *por vía oral*: 150 mg 1 vez al mes.

ADVERTENCIA. Tragar los comprimidos enteros con abundante agua en posición erecta (sentado o de pie); deben tomarse con el estómago vacío al menos 1 h antes del desayuno (o de cualquier otra medicación por vía oral); el paciente debe permanecer sentado o de pie al menos 1 h después de ingerir el comprimido.

**PAMIDRONATO DISÓDICO**

El pamidronato disódico se llamaba anteriormente aminohidroxipropilidendifosfonato disódico (APD).

**Precauciones:**

Insuficiencia renal: examinar la función renal antes de cada dosis; insuficiencia hepática; cardiopatías (sobre todo, del anciano); cirugía previa del tiroides (riesgo de hipocalcemia); vigilar los electrolitos, calcio y fosfato en suero: posibilidad de convulsiones por alteraciones electrolíticas; evitar el uso simultáneo con otros bifosfonatos.

OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA. Se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, por consiguiente, antes de iniciar

su administración, evalúese la necesidad de realizar exámenes dentales y un tratamiento preventivo; evitar los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento.

**CONDUCCIÓN.** Prevenir a los pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria inmediatamente después del tratamiento (puede producir somnolencia o mareos).

**Contraindicaciones:**

Embarazo y lactancia

**Efectos adversos:**

Hipofosfatemia, fiebre y síntomas pseudogripales (a veces, acompañados de malestar general, escalofríos, fatiga y rubefacción); náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento; hipocalcemia sintomática (parestesias, tetania), hipomagnesemia, cefalea, insomnio, somnolencia; hipertensión; anemia, trombopenia, linfopenia; erupción; artralgias, mialgias; raramente, calambres musculares, dispepsia, agitación, confusión, mareos, letargo; leucopenia, hipotensión, prurito, hiperpotasemia, hipopotasemia e hipernatremia; casos aislados de convulsiones, alucinaciones, hematuria, insuficiencia renal aguda, deterioro de la enfermedad renal, conjuntivitis y otros síntomas oculares; reactivación del herpes simple y el zoster; asimismo, reacciones en el lugar de inyección.

**Posología:**

Hipercalcemia inducida por tumores, en función de la concentración sérica de calcio: 15-60 mg en una sola infusión o en varias durante 2-4 días; 90 mg como máx por cada ciclo de tratamiento.

Lesiones osteolíticas y dolor óseo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple: 90 mg cada 4 semanas (o cada 3 semanas para que coincida con la quimioterapia del cáncer de mama).

Enfermedad ósea de Paget: 30 mg, 1 vez por semana, durante 6 sem (dosis total de 180 mg) *en perfusión intravenosa lenta* (con una cánula en una vena relativamente grande) o 30 mg en la primera semana y luego 60 mg cada 2 sem (dosis total de 210 mg); total máximo de 360 mg (en varias tomas de 60 mg) por ciclo de tratamiento; se puede repetir cada 6 meses.



SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D. Se recomiendan los suplementos por vía oral a los pacientes con enfermedad de Paget y riesgo de deficiencia de calcio o de vitamina D (p. ej., por malabsorción o falta de exposición a la luz solar) a fin de minimizar el posible riesgo de hipocalcemia.

## **RISEDRONATO SÓDICO .**

### **Precauciones:**

Anomalías esofágicas y otros factores que retrasan el tránsito o el vaciado (p. ej., estenosis o acalasia); insuficiencia renal; corregir la hipocalcemia antes de empezar, corregir otros trastornos del metabolismo óseo y mineral (p. ej., carencia de vitamina D) al iniciar el tratamiento.

### **Efectos adversos:**

Efectos gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia, náuseas, diarrea, estreñimiento); mareos, cefalea; síntomas pseudogripales, dolor osteomuscular; *raramente*, estenosis esofágica, esofagitis, úlcera esofágica, disfagia, gastritis y duodenitis; glositis, edema periférico, pérdida de peso, miastenia, artralgia, apnea, bronquitis, sinusitis, erupción, nicturia, ambliopía, lesión corneal, sequedad ocular, acufenos, iritis; *excepcionalmente*, reacciones de hipersensibilidad, incluido el angioedema.

### **Posología:**

enfermedad ósea de Paget: 30 mg/día durante 2 meses; se puede repetir, en caso de necesidad, después de al menos 2 meses.

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica para reducir las fracturas vertebrales o de cadera: 5 mg al día o 35 mg 1 vez por sem.

Prevención de la osteoporosis (incluida la osteoporosis inducida por corticosteroides) de las mujeres posmenopáusicas: 5 mg/día.

**ADVERTENCIA.** Tomar los comprimidos enteros con un vaso lleno de agua; ingerirlos al levantarse con el estómago vacío como mínimo 30 min antes de la primera bebida o alimento del día o, si se ingiere a cualquier otra hora, evitar los alimentos y bebidas durante al menos 2 horas antes o después del risedronato (evitar sobre todo los productos que contienen calcio, como la leche, pero también los suplementos de hierro y minerales y los antiácidos); permanecer sentado o de pie durante al menos 30 min; no tomar los comprimidos al acostarse ni antes de levantarse.

## **ÁCIDO TILUDRÓNICO**

### **Indicaciones:**

Enfermedad ósea de Paget.

### **Precauciones:**

Insuficiencia renal (vigilar periódicamente la función renal, v. Contraindicaciones); corregir las alteraciones del metabolismo del calcio (p. ej., carencia de vitamina D, hipocalcemia) antes de empezar; evitar el uso concomitante de indometacina.

### **Contraindicaciones:**

Insuficiencia renal grave, enfermedad de Paget juvenil, embarazo y lactancia

### **Efectos adversos:**

Dolor epigástrico, náuseas, diarrea; rara vez astenia, mareos, cefalea y reacciones cutáneas.

### **Posología:**

400 mg/día en una sola dosis durante 12 sem; se puede repetir, en caso de necesidad, a los 6 meses.

ADVERTENCIA. Evitar los alimentos durante 2 h antes y después del tratamiento, sobre todo los productos que contienen calcio (p. ej., leche); evitar, asimismo, los antiácidos.

## **ÁCIDO ZOLENDRÓNICO**

### **Precauciones:**

Controlar los electrolitos, calcio, fosfato y magnesio séricos; evaluar la función renal antes de cada dosis; garantizar una hidratación adecuada; insuficiencia renal; insuficiencia hepática grave; cardiopatía (evitar la sobrecarga de líquidos)

OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA. Se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos, por consiguiente, antes de iniciar su administración, evalúese la necesidad de realizar exámenes dentales y un tratamiento preventivo; evitar los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento.

### **Contraindicaciones:**

Embarazo y lactancia

### **Efectos adversos:**

Hipofosfatemia, anemia, síntomas pseudogripales, dolor óseo; mialgias, artralgias, fiebre y escalofríos; alteraciones gastrointestinales; cefalea, conjuntivitis, insuficiencia renal (rara vez, insuficiencia renal aguda); *con menos frecuencia*, alteraciones del

gusto, sequedad de boca, estomatitis, dolor torácico, hipertensión, disnea, tos, mareos, parestesias, temblor, ansiedad, trastornos del sueño, visión borrosa, aumento de peso, prurito, erupción, sudoración, calambres musculares, hematuria, proteinuria, reacciones de hipersensibilidad (incluido en angioedema), astenia, edema periférico, trombopenia, leucopenia, hipomagnesemia, hipopotasemia, además, reacciones en el lugar de inyección; *raramente*, bradicardia, confusión, hiperpotasemia, hipernatremia, pancitopenia, osteonecrosis de la mandíbula *excepcionalmente*, uveítis y epiescleritis.

### **Posología:**

Disminución de las lesiones óseas en las neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso (más suplementos de calcio y vitamina D): *en infusión intravenosa*: 4 mg cada 3-4 sem.

Hipercalcemia asociada a neoplasia: *en infusión intravenosa*: 4 mg en una sola dosis.

**Información de la Agencia Española de Medicamentos (2005).** Se han comunicado casos de osteonecrosis del maxilar en individuos tratados con bifosfonatos, asociados fundamentalmente al uso de pamidronato y ácido zoledrónico en pacientes oncológicos. En un elevado porcentaje de los casos existen antecedentes de procedimientos dentales (fundamentalmente extracciones dentarias) durante el tratamiento con bifosfonatos. Los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben someterse a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento. Se deben evitar intervenciones dentales invasivas mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa ya que la cirugía dental puede exacerbar el cuadro.

### **TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

En la prevención y tratamiento de la osteoporosis se recomiendan una serie de medidas y hábitos de vida que mejoran la eficacia de los fármacos y que, desde la oficina de farmacia deberíamos transmitir y aconsejar:

- Asegurar la ingesta de calcio necesaria por edad y sexo: alimentos ricos en calcio como los lácteos y vitamina D necesaria para la absorción del calcio. No siempre la dieta habitual aporta estos requerimientos, por lo que en ocasiones hay que añadir suplementos farmacológicos, aunque recordando que el calcio, utilizado de manera aislada, no ha demostrado efecto significativo sobre la incidencia de fracturas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. En la población adulta es frecuente la existencia de concentraciones séricas bajas de vitamina D. Aunque la eficacia real del aporte de vitamina D en la prevención

de fracturas es un tema muy debatido, probablemente su acción depende de la dosis utilizada.

- Tener en cuenta fármacos osteoporizantes: corticosteroides, litio, anticonvulsivantes, tiroxina a altas dosis, heparina, citostáticos.
- Prevenir caídas y usar protectores de cadera en personas mayores con alto riesgo de sufrir caída.
- Ejercicio físico
- Otras medidas: evitar dietas hipo e hiperproteicas, o ricas en sodio; evitar el sedentarismo; evitar el tabaquismo; evitar el abuso de alcohol
- No recomendar más de 4 tazas de café al día por el riesgo de calciuria.
- Tomar el sol en cara, brazos y escote de 10 a 15 minutos al día para favorecer la síntesis endógena de vitamina D.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente (más de 200 millones de personas en todo el mundo). En España, afecta a un 35% de mujeres mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años. El coste de esta enfermedad tiene un importante ritmo de crecimiento tanto de prevalencia como económico. La prevalencia de esta patología está directamente relacionada con el progresivo envejecimiento de la población, por lo que se estima que en los próximos años se incrementará el gasto sanitario del tratamiento de esta enfermedad.

El principal grupo de población que padece osteoporosis son mujeres posmenopáusicas, aunque diversos estudios han demostrado que la disminución del tejido óseo es muy diferente de unas mujeres a otras, y depende de distintos factores entre los que se incluyen la nutrición, estilo de vida, número de embarazos, uso de anticonceptivos orales. Esto se debe a que a partir de los 40 años se observa una lenta reducción de la densidad de masa ósea en ambos sexos. En el hombre, cuya masa ósea es un 20% más elevada, la pérdida ósea aumenta después de los 40 años y se mantiene constante, pero en la mujer la pérdida ósea se acelera notablemente después de la menopausia y alcanza del 3 al 5% anual en los años que siguen a la misma.

Un aspecto muy importante en el tratamiento de la osteoporosis es la prevención primaria no farmacológica, que incluye cumplir la ingesta diaria adecuada de calcio, la toma diaria de sol para favorecer la absorción del calcio a nivel intestinal, la prevención de caídas y el ejercicio físico. Hay que saber que el consumo excesivo de cafeína favorece la eliminación de calcio por la orina.

Una vez que se ha iniciado el tratamiento farmacológico, la primera opción son los bifosfonatos, que son fármacos que disminuyen la actividad de resorción ósea producida por los osteoclastos y constituyen el tratamiento farmacológico mejor estudiado. Dentro de éstos, el alendronato y el risedronato son los considerados de primera elección.

Los efectos secundarios más relevantes son intolerancia digestiva o dispepsia y esofagitis asociada a la toma inadecuada del fármaco. Para evitar esto, es necesario incidir en la importancia de una correcta administración que, según el bifosfonato variará de media hora a dos horas en las que no se puede ingerir nada tras la toma de éste. Además habrá que permanecer en posición erguida o sentada, nunca tumbado.

Un efecto secundario grave (aunque poco frecuente) relacionado con el consumo de bifosfonatos es la osteonecrosis mandibular. Esto ocurre en pacientes tratados con bifosfonatos un periodo de tiempo largo y que además han recibido quimioterapia. La profilaxis consiste en una higiene bucal impecable y revisiones dentales periódicas.

## CONCLUSIONES

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial y compleja con una gran incidencia y un elevado coste sociosanitario. Los medicamentos de elección para tratarla son los bifosfonatos así como suplementos de calcio y vitamina D.

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos amplio y con una serie de interacciones y reacciones adversas importantes que el farmacéutico en oficina de farmacia debe conocer.

Debido a que la mayoría de pacientes osteoporóticos son personas de edad avanzada debemos insistir en la correcta forma de administración de estos medicamentos, además de aconsejarle el consumo de una dieta adecuada, ejercicio físico, exposición solar y otras medidas no farmacológicas que ya hemos comentado.

Además, debido a la gravedad de algunos efectos adversos, hay que prestar mucha atención a éstos, notificando cualquier sospecha de reacción adversa.

Son, en resumen, un grupo farmacológico que hay que conocer ampliamente y que requiere de una buena atención y consejo farmacéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vademecum Internacional. AAVV. 50ª ed. Madrid: Medicom; 2009
- Medimecum: guía de terapia farmacológica. Villa LF et al. Adis; 2008
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010 Jan-Feb;17(1):25-54
- Isabel Susana Robles García, Jaime Jiménez Sánchez, Lorenzo Jiménez Alfonso. Osteoporosis posmenopaúsica. Boletín de información farmacoterapéutica del Servicio murciano de Salud. 2009; Vol. 2, nº 2.
- Jorge Alvarez. Prevención de la osteoporosis: El coste de la desinformación del paciente. Rev Esp Econ Salud Nov-Dic 2002;1(4): 24-26
- Grupo de trabajo en osteoporosis, Area6. Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis postmenopausica (Atención Primaria y Especializada, Área 6, Madrid). Boletín información terapéutica, nº 11 enero 2006. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Comunidad de Madrid)
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación. IMAZ IGLESIA I. et al. "Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en ESPAÑA" IPE 63/2010. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2010. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/63 Osteoporosis Coste-utilidad farmacos](http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/63%20osteoporosis%20coste-utilidad%20farmacos)
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women. CPMP/EWP/552/95. January 2001. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/cwp/055295/pdf>
- Osteonecrosis Mandibular relacionadas con el uso de bifosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutiérrez JL Revista SECIB On Line 2008; 1: 16 – 28
- Stockley: Interacciones farmacológicas. Tercera edición.