

FARMAÇÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



REVISIÓN

Seguridad de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis

M. Giner-Soriano^{a,*}, D. Gómez-Ulloa^a, A. Vila-Bundó^a, A. Álvarez-Carrera^a
y F. Montañés-Muñoz^b

^aFarmacia PAMEM (Institut de Prestacions d'Assistència Mèdica al Personal Municipal), Barcelona, España

^bCAP Vila Olímpica, PAMEM (Institut de Prestacions d'Assistència Mèdica al Personal Municipal), Barcelona, España

Recibido 28 de febrero de 2012; aceptado 25 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos;
Efectos secundarios;
Incidencia

Resumen Además de los efectos secundarios de los bifosfonatos descritos en fases de pre-comercialización, en los últimos años se han publicado series de casos, estudios de farmacovigilancia y alertas por parte de las agencias reguladoras sobre otros efectos secundarios no descritos previamente. El objetivo de nuestro estudio es describir la aparición de efectos secundarios potencialmente atribuibles a bifosfonatos en la práctica clínica habitual de estos medicamentos.

En este trabajo se revisan los efectos adversos de dos bifosfonatos (ácido alendrónico y ácido risedrónico) en una cohorte histórica a través de la revisión de sus historias clínicas.

Se incluyeron 110 pacientes de 63.4 años, 103 (93,6%) de los cuales eran mujeres. 33 (30%) continuaban en tratamiento con bifosfonatos en el momento de recogida de datos. 68 (61,8%) recibían tratamiento con ácido risedrónico. La prevención primaria de fracturas fue el motivo de inicio de bifosfonatos en el 88,2% de los casos (n = 97) y en 6,4% (n = 7) de pacientes existía un diagnóstico de fractura previa (prevención secundaria). El resto de tratamientos estaban fuera de indicación. En nuestra población, 82 (74,5%) pacientes sufrieron algún efecto adverso atribuible a los bifosfonatos. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolores musculoesqueléticos (58,2%) y trastornos gastrointestinales (24,5%).

En general, los bifosfonatos son un grupo de fármacos bien tolerados. La incidencia de efectos adversos en nuestra población ha sido similar a la descrita hasta el momento en la bibliografía.

© 2012 SEFAP. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Bisphosphonates;
Adverse events;
Incidence

Bisphosphonates safety in osteoporosis treatment

Abstract Apart from bisphosphonates adverse events described in premarketing phases; case reports, pharmacovigilance studies and alerts from regulatory agencies about other adverse events not previously described have been published in the last years. The objective of our study is the description of adverse events potentially attributable to bisphosphonates in the usual clinical practice.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mginersoriano@gmail.com (M. Giner Soriano).

We describe the adverse events of two bisphosphonates (risedronate and alendronate) in a historical cohort through a revision of medical history.

A total of 110 patients of 63.4 years were included, 103 (93.6%) of them were women. 33 (30%) were receiving bisphosphonate treatment at the data collection time. 68 (61.8%) received risedronic acid. In 88.2% (n=97) of our patients the reason to start a bisphosphonate treatment was primary prevention of fractures, and in 6.4% (n=7) of patients there was a previous diagnosis of fracture. The rest of treatments were off-label. 82 (74.5%) of our patients had any adverse event potentially attributable to bisphosphonates. The most frequent adverse events were musculoskeletal pain (58.2%) and gastrointestinal effects (24.5%).

Bisphosphonates are a well tolerated therapeutic group. The adverse events incidence in our population was similar to the incidence described in literature.

© 2012 SEFAP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis es un trastorno óseo generalizado que se caracteriza por la pérdida de masa ósea y deterioro de la estructura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y de la susceptibilidad a fracturas. El déficit de estrógenos que se produce tras la menopausia es la causa más frecuente de osteoporosis¹.

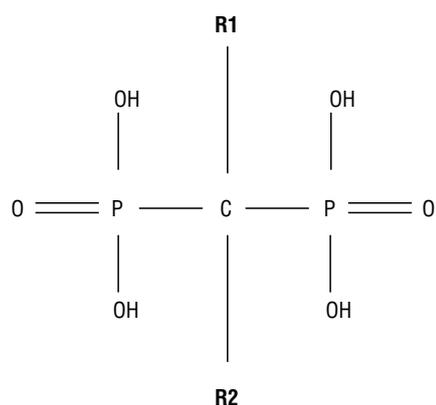
La osteoporosis afecta a alrededor de un tercio de las mujeres mayores de 50 años. Afortunadamente, existe un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de esta enfermedad. Entre estos fármacos encontramos el grupo de los bifosfonatos².

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita del hueso (fig. 1). Como no pueden ser degradados por los osteoclastos, inhiben la resorción ósea mediada por éstos³. De esta manera, se reduce el recambio óseo, mientras la actividad osteoblástica y la mineralización ósea se mantienen⁴. El tratamiento con bifosfonatos se traduce en un aumento de la masa ósea y un descenso del riesgo de fracturas³.

Aunque en general los bifosfonatos son bien tolerados, la aparición de efectos adversos podría limitar su uso en algunos pacientes⁵. Las potenciales reacciones adversas asociadas a bifosfonatos se clasifican según su frecuencia de aparición en^{4,6}:

1. Muy frecuentes ($\geq 1/10$): dolores musculoesqueléticos.
2. Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): trastornos gastrointestinales, cefalea, vértigo, mareos, astenia, alopecia.
3. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): trastornos oculares, eritema.
4. Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos), osteonecrosis mandibular (ONM), reacciones de hipersensibilidad.
5. Muy raras ($< 1/10.000$): arritmia cardíaca por fibrilación auricular.

En los estudios postcomercialización tanto de farmacovigilancia como en diversas series de casos publicadas en los últimos años, se describen efectos secundarios que no habían sido descritos previamente en los ensayos clínicos de fase III previos a la aprobación de estos fármacos⁷⁻¹⁰. Obviamente, a estos efectos adversos hemos de añadir los que ya habían sido descritos en las fases de precomercialización.



- R1 – potencia la unión a hidroxiapatita
- C- mejora la estabilidad química
- R2 – determina la potencia antirresortiva

Figura 1 Estructura química de los bifosfonatos.

Desafortunadamente, es difícil establecer la incidencia real de efectos secundarios atribuibles al tratamiento con bifosfonatos en la población tratada con este grupo de fármacos, ya que la mayoría de la bibliografía al respecto son casos o series de casos que describen efectos adversos específicos. Solamente existe una publicación reciente que revisa todos los efectos secundarios descritos con el uso de bifosfonatos y aporta datos de incidencia de estos efectos secundarios².

El objetivo de nuestro estudio es describir la aparición de efectos secundarios potencialmente atribuibles al tratamiento con bifosfonatos en un seguimiento de 6 años.

Material y métodos

El diseño del estudio realizado es un estudio de seguimiento analítico retrospectivo de pacientes en tratamiento con los bifosfonatos ácido risedrónico o ácido alendrónico. Se excluyeron ácido etidrónico, ácido clodrónico o ácido tiludrónico, ya que ninguno de nuestros pacientes inició tratamiento con éstos en 2005; ácido pamidrónico y ácido zoledrónico se excluyeron porque no están disponibles por vía oral y ácido ibandrónico porque no se comercializó hasta después de 2005 (aunque su autorización fue en 2005).

Se seleccionaron todos los pacientes adultos atendidos por un centro de salud urbano (población adscrita: 32.737 pacientes, 19% mayores de 64 años) que habían recogido bifosfonatos con receta médica en oficinas de farmacia en el último trimestre del año 2005 y que habían iniciado el tratamiento con bifosfonatos ese mismo año 2005. El número de facultativos del centro de salud es de 16 médicos de familia y 4 pediatras.

El seguimiento retrospectivo de los pacientes se hizo hasta que finalizaron el tratamiento o hasta el 31 de diciembre de 2011 si todavía continuaban en tratamiento con bifosfonatos en el momento de realizar la recogida de datos.

De la historia clínica informatizada de cada paciente se recogieron la edad y el sexo, el principio activo administrado, la duración del tratamiento con bifosfonatos, la indicación del tratamiento, la existencia de diagnóstico previo de fractura, y los problemas de salud de nueva aparición que suponen los efectos adversos descritos en la literatura^{2,4,6}: dolores musculoesqueléticos, trastornos gastrointestinales, cefalea, conjuntivitis, fracturas (incluidas las fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur), vértigo, mareos, eritema, arritmia cardíaca por fibrilación auricular, osteonecrosis (incluida ONM) y alopecia.

Las variables continuas se expresan como media (IC 95%) en el caso de distribución normal y como mediana (Q1-Q3) en el caso de distribución no normal. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

De los 385 pacientes que habían recogido algún bifosfonato en la oficina de farmacia en el último trimestre de 2005, finalmente se incluyeron 110 pacientes con una edad media de 63,4 años (IC 95%: 61,2-65,6), 103 (93,6%) de los cuales eran mujeres.

Los 275 pacientes que se excluyeron fue debido a que habían iniciado el tratamiento en años anteriores (44, 16%) o debido a una pérdida de seguimiento en la historia clínica informatizada (231, 84%), por traslado del paciente a otro

centro o porque faltaban datos sobre la fecha de inicio o de final del tratamiento.

De los 110 pacientes, 33 (30%) continuaban en tratamiento con bifosfonatos en el momento de la recogida de datos (31/12/2011).

Más de la mitad de nuestros pacientes, 68 (61,8%), recibían tratamiento con ácido risedrónico, y la mediana de la duración del tratamiento con bifosfonatos fue de 5,6 años (Q1-Q3: 2.4-6.3).

El motivo de inicio de tratamiento con bifosfonatos fue la prevención primaria en osteoporosis postmenopáusica en el 88,2% de los casos (n = 97) y en 6,4% (n = 7) de pacientes existía un diagnóstico de fractura previa (prevención secundaria). El resto de los tratamientos estaban fuera de indicación.

En nuestra población, 82 (74,5%) pacientes sufrieron algún efecto adverso que podría ser atribuido al tratamiento con bifosfonatos, ya que aparecieron después de haber iniciado dicho tratamiento y los signos y síntomas coincidían con los descritos en la literatura.

En más de la mitad (57,3%) de los pacientes con efectos adversos se describe la aparición de un solo efecto adverso, y el 42,7% restante presentaron 2 o más efectos adversos potencialmente atribuibles a los bifosfonatos.

En 11 (13,4%) de nuestros pacientes se suspendió el tratamiento con bifosfonatos debido a la aparición de algún efecto secundario; 3 de ellos cambiaron de tratamiento a ranelato de estroncio, 1 a raloxifeno, 3 a otro bifosfonato, y a los 4 restantes se les suspendió el tratamiento por completo.

La frecuencia de aparición de los efectos secundarios hallados en nuestra población se describe en la tabla 1.

Discusión

Esta revisión sobre los efectos adversos de los bifosfonatos descritos en la literatura se hizo con el objetivo de estudiar su incidencia real en nuestra población, ya que en los últimos años han aparecido varias alertas y notificaciones por parte de las agencias reguladoras sobre efectos adversos relacionados con este grupo farmacológico⁷⁻¹⁰.

Tabla 1 Frecuencia de aparición de efectos secundarios atribuibles a bifosfonatos

Efectos adversos	n	Frecuencia de aparición (%)	Tasa de incidencia (1.000.000 pacientes/año)
Dolores musculoesqueléticos	64	58,2	2,1
Trastornos gastrointestinales	27	24,5	0,49
Cefalea	6	5,5	0,10
Conjuntivitis	9	8,2	0,15
Fracturas/fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur	9/0	8,2/0	0,15/0
Vértigo	5	4,5	0,08
Mareos	4	3,6	0,06
Eritema	2	1,8	0,03
Arritmia cardíaca por fibrilación auricular	2	1,8	0,03
Osteonecrosis / Osteonecrosis mandibular	3/0	2,7/0	0,05/0
Alopecia	2	1,8	0,03

n : 110 pacientes; con EA : 82.

No obstante, debido por una parte al carácter retrospectivo de nuestro estudio y al hecho de haberlo realizado a partir de datos recogidos en la historia clínica informatizada, es muy complicado saber con certeza si los síntomas y signos que en ella se describen son claramente atribuibles al tratamiento con bifosfonatos. Nos hemos limitado a recoger la aparición de un problema de salud posterior al inicio del tratamiento con bifosfonatos y que coincidía con los signos y síntomas descritos en la literatura sobre efectos adversos de este grupo farmacológico.

Por otra parte, la inespecificidad de muchos de los efectos secundarios dificulta aún más si cabe la posibilidad de atribuirlos al grupo de bifosfonatos.

Por lo tanto, la dificultad de atribución al grupo de los bifosfonatos sería la primera limitación de nuestro estudio, puesto que no hemos utilizado ninguna herramienta para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, como el algoritmo de Naranjo, ya que se trataría de realizar 133 cuestionarios (número total de efectos adversos aparecidos) en 110 pacientes diferentes.

Otra posible limitación sería la posibilidad de haber excluido a algún paciente que inició tratamiento con bifosfonatos en 2005, puesto que los pacientes incluidos se seleccionaron a partir de la población que había recogido ácido alendrónico o risedrónico con receta médica durante el último trimestre de 2005; por lo que si algún paciente no recogió medicación durante este periodo de tiempo, habría quedado excluido del estudio. Sin embargo, esto es poco probable, ya que las prescripciones suelen ser para 1 o 2 meses de tratamiento.

El estudio de efectos secundarios de bifosfonatos se ha realizado con datos de incidencia o frecuencia de aparición y de incidencia por millón de pacientes por año de tratamiento. En la mayoría de los estudios previos sobre efectos secundarios de los bifosfonatos, éstos se estudian únicamente por su prevalencia o frecuencia de aparición y, de hecho, hay pocos estudios recientes en que se estudien los efectos adversos también según su incidencia^{2,11}.

Dolores musculoesqueléticos

En este concepto se engloban dolores musculares, óseos y de articulaciones. Se han descrito con bifosfonatos orales e intravenosos, y son las reacciones adversas más frecuentes de estos fármacos. No se habían descrito en los ensayos clínicos precomercialización y fueron objeto de una alerta emitida por la FDA en 2008¹².

Trastornos gastrointestinales

En sus formulaciones orales, los bifosfonatos pueden irritar la mucosa gastrointestinal². Dentro de este concepto se incluyen todo tipo de síntomas y signos gastrointestinales, no todos con la misma frecuencia de aparición y difíciles de atribuir al tratamiento con bifosfonatos debido a su inespecificidad.

Es necesario destacar que la frecuencia de aparición de esofagitis se ha reducido con la administración semanal y mensual de bifosfonatos, respecto a los de administración diaria. El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en las pacientes que toman bifosfonatos inadecuadamente y/o que los siguen tomando después de desarrollar síntomas que sugieran irritación esofágica^{4,6}.

Se ha hablado de la asociación entre uso prolongado de bifosfonatos y aumento de incidencia de cáncer esofágico, aunque es un tema todavía controvertido⁸.

Reacciones de fase aguda

Dentro de este amplio término se incluirían: fatiga, astenia, cefaleas, fiebre, mareos, etc. que son reacciones clasificadas como frecuentes por su prevalencia^{2,4,6}. Puesto que son síntomas inespecíficos, el problema es discernir si realmente se trata de reacciones adversas atribuibles a los bifosfonatos, o son síntomas no relacionados con éstos.

Arritmia cardíaca por fibrilación auricular

Este efecto secundario se ha descrito en varios estudios, pero en otros no se ha relacionado su aparición con el uso de bifosfonatos, de hecho se clasifica como de aparición muy rara². En una revisión sistemática reciente¹³ se concluye que, aunque existen datos que relacionan los bifosfonatos con la fibrilación auricular, su naturaleza exacta se desconoce debido a falta de datos. En la ficha técnica tanto de ácido risedrónico como de ácido alendrónico se clasifica como efecto secundario muy raro^{4,6}.

Las incidencias de estos primeros cuatro tipos de efectos adversos junto con los trastornos oculares encontradas en nuestra población son similares a las descritas en la literatura^{2,11}.

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur

Hay varias series de casos publicadas sobre mujeres que desarrollaron este tipo de fracturas en el contexto de una utilización prolongada de bifosfonatos, generalmente después de un traumatismo mínimo^{9,14-16}. Este tipo de fracturas se definen como atípicas debido a su localización y su aspecto radiográfico característico¹⁷.

Aunque se ha demostrado una alta prevalencia de uso de bifosfonatos en pacientes con fracturas atípicas, la magnitud del riesgo absoluto es reducida¹⁸.

Osteonecrosis mandibular

El concepto de ONM hace referencia a la aparición de hueso expuesto en la mandíbula y/o maxilar, que persiste al menos 8 semanas en ausencia de radioterapia o metástasis mandibulares. Se ha demostrado que afecta a pacientes que reciben bifosfonatos por vía intravenosa para el tratamiento de enfermedad metastásica, ya que las dosis que se utilizan son mucho mayores que las utilizadas por vía oral para el tratamiento de la osteoporosis².

La fisiopatología de la ONM relacionada con bifosfonatos no es del todo conocida y es posiblemente multifactorial. La mandíbula acumula microtraumatismos con el paso del tiempo, que en condiciones normales curan conforme el hueso es reabsorbido y repuesto. Sin embargo, puesto que los bifosfonatos inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, se ha sugerido que así se inhibiría la reparación de dichos microtraumatismos. Los osteoblastos continuarían formando hueso, aunque el daño anterior en el hueso no se haya eliminado, con lo que el nuevo hueso formado sería

más frágil. A esto hay que añadir que las propiedades antiangiogénicas de los bifosfonatos podrían conducir a un flujo sanguíneo reducido hacia los huesos maxilofaciales, lo que podría resultar en desarrollo de necrosis. Puesto que además, la cavidad oral es un medio con abundantes bacterias, la infección e inflamación podrían ocurrir más fácilmente¹⁹.

Aunque en mucha menor proporción que la vía intravenosa, también se produce ONM en pacientes que toman bifosfonatos por vía oral, como el caso que exponemos más adelante, con 7 años de duración de tratamiento.

Algunas condiciones desempeñan un papel importante en la aparición de ONM, por lo que pueden ser consideradas como factores de riesgo: extracción dental, infección local o inflamación, cáncer, quimioterapia y/o radioterapia, tratamiento con corticoides sistémicos, higiene bucal escasa, dolores musculoesqueléticos graves, dosis acumulada de bifosfonato, bifosfonato intravenoso²⁰. La ONM es un efecto adverso raro en el tratamiento de la osteoporosis; se estima que la incidencia es de 1/20.000-100.000 pacientes por año de exposición al bifosfonato^{2,10-11}.

En nuestro estudio no hemos encontrado ningún caso de ONM ni de fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur, aunque en la tabla de frecuencia de aparición e incidencia de los efectos adversos incluimos casos de osteonecrosis en otras localizaciones y de otros tipos de fracturas, que sí hemos encontrado en nuestra población.

En cuanto a otras fracturas que incluimos en la tabla 1, no son efectos adversos de clase propios de los bifosfonatos, por lo que es muy difícil discernir si están causadas por éstos o por la misma osteoporosis. Sin embargo, las incluimos a título informativo puesto que se recogieron junto con el resto de los efectos adversos.

La incidencia descrita de ONM en la literatura, oscila de 1 de cada 20.000 a 1 de cada 100.000 pacientes por año de tratamiento^{2,10,11}.

Encontramos un caso de ONM en nuestra población después de 7 años de tratamiento con ácido alendronico, pero puesto que el paciente lo había iniciado en el año 2003, quedó excluido de nuestro estudio.

Se han descrito también osteonecrosis (no maxilar) asociadas a los bifosfonatos con una incidencia de 2-3 casos por cada 100.000 pacientes-año². En nuestro estudio la incidencia de osteonecrosis es inferior (0,5/100.000 pacientes-año).

En cuanto a la mediana de duración de los tratamientos con bifosfonatos, en nuestro caso fue de 5,6 años, aunque teniendo en cuenta que a fecha de 31 de diciembre de 2011 todavía un 30% de los 110 pacientes seguían en tratamiento con bifosfonatos, por lo que esta duración no sería real. Una vez remarcado este hecho, podríamos concluir que esta duración sería adecuada de acuerdo con las recomendaciones actuales²¹⁻²³ sobre limitar la duración del uso de bifosfonatos a 5 años para así prevenir la aparición de fracturas femorales atípicas y otros posibles efectos secundarios de este grupo de fármacos. En el documento de la FDA del 2011²² se concluye que no existe evidencia, en lo que a las fracturas se refiere, de beneficios ni perjuicios de continuar el tratamiento con bifosfonatos más allá de 3-5 años, aunque tampoco recomiendan una duración exacta.

En resumen, podemos concluir que los bifosfonatos están asociados a efectos secundarios, como cualquier otro grupo de fármacos, pero posiblemente la polémica de los últimos

años sea debida al hecho de haber descrito muchos de estos efectos secundarios en los estudios poscomercialización y no en los previos a su aprobación. En general se trata de un grupo de fármacos bien tolerados y a la hora de iniciar un tratamiento siempre habría que considerar el balance riesgo-beneficio, igual que con cualquier otro tratamiento.

La incidencia de efectos adversos en nuestra población ha sido similar a la descrita hasta el momento en la bibliografía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010; 363:2027-35.
2. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:91-104.
3. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005;39(4): 668-77.
4. Ficha técnica Actonel®. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>.
5. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(7):632-8.
6. Ficha técnica Fosamax®. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>.
7. Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. Utilización de medicamentos. *Boletín terapéutico andaluz.* 2010;26(2). En: <http://www.easp.es>.
8. Bifosfonatos de administración oral y riesgo de cáncer de esófago: evidencia científica insuficiente. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios, octubre 2010. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual>.
9. Bifosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur. Alerta 2011040, nota informativa de seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: <http://www.aemps.es>.
10. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos. Alerta 200910, nota informativa de seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: <http://www.aemps.es>.
11. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *Q J Med.* 2011;104:281-300.
12. Food and Drug Administration (2008). Severe pain with osteoporosis drugs. En: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=73>.
13. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32:219-28.
14. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1294-301.
15. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362: 1761-71.

16. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:161-8.
17. Park-Willie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonates use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305(8):783-9.
18. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonates use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364:1728-37.
19. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy*. 2008;28(5):667-77.
20. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence – A multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011;39:272-7.
21. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78(9):619-30.
22. Reproductive Health Drugs and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committees held on September 9, 2011. En: www.fda.gov.
23. No authors listed. In brief: duration of use of bisphosphonates. *Med Lett Drugs Ther*. 2011;53(1374):77.