

## DISPENSACIÓN DE BIFOSFONATOS ORALES

Emma Zardain Tamargo.

CIM

Los **bifosfonatos (BF)** son análogos sintéticos de los pirofosfatos estructurales óseos y se unen a la hidroxiapatita inhibiendo su destrucción (efecto antirresortivo). Se usan para aumentar la masa ósea y reducir el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis y también para disminuir el recambio óseo en la enfermedad de Paget ósea y para reducir la hipercalcemia y la osteólisis por cáncer óseo metastásico o mieloma múltiple.

La **osteoporosis** se caracteriza por una masa ósea baja y aumento del riesgo de fractura, generalmente de columna vertebral, caderas y muñecas. Es más frecuente en mujeres después de la menopausia, cuando aumenta el recambio óseo y el índice de resorción supera al de formación, con pérdida de masa ósea. La osteoporosis también puede ser secundaria, debida a otra enfermedad (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, osteomalacia, hipogonadismo), situación clínica o tratamiento (anticonvulsivantes, glucocorticoides, heparina, metotrexato, inmunosupresores, citotóxicos, agonistas de GnRH e inhibidores la aromatasa, entre otros).

La **enfermedad de Paget** u osteítis deformante, es una alteración de la remodelación ósea, con excesiva destrucción ósea y creación de tejido óseo abundante y anómalo, y fosfatasa alcalina elevada que se normaliza cuando el tratamiento es efectivo.

### OSTEOPOROSIS. RECOMENDACIONES HIGIÉNICO-DIETÉTICAS<sup>1-4</sup>

Las medidas generales sobre dieta y estilos de vida son recomendables para todos, independientemente de los factores de riesgo de osteoporosis o de la presencia de fracturas osteoporóticas.

**Dieta y calcio.** Para conseguir la máxima densidad de masa ósea ("pico de masa ósea"), y mantener la salud de hueso es necesaria una ingesta suficiente de calcio durante toda la vida. Si el suministro es inadecuado, se reabsorbe tejido óseo del esqueleto para mantener el calcio sérico. La ingesta recomendada de calcio en pacientes con osteoporosis es de, al menos 1200 mg de calcio al día (en la dieta o con suplementos). El 80% del calcio dietético proviene de los lácteos, otros alimentos ricos

en calcio son: pescados (sardinas), legumbres, verduras (acelgas, espinacas, cardos, brécol), frutas (naranjas), frutos secos (almendras, avellanas).

Se recomienda un aporte adecuado de *vitamina D* en toda la población (en la dieta, con una exposición solar adecuada o con suplementos). La dosis recomendada de vitamina D es de, al menos 400 UI al día y de 800 UI al día en pacientes en riesgo de déficit: ancianos, enfermos crónicos o personas institucionalizadas. La vitamina D es fundamental para la absorción intestinal de calcio y la salud ósea. La fuente principal proviene de la síntesis cutánea a partir de una exposición solar moderada. Las principales fuentes alimentarias de vitamina D incluyen cereales, yema de huevo, pescado de mar, hígado.

**Suplementos de Calcio y Vitamina D.** La efectividad de los tratamientos para la osteoporosis requiere niveles adecuados de calcio y vitamina D. En los estudios realizados con BF en osteoporosis todos participantes tenían niveles suficientes de calcio y vitamina D. Diversas guías y consensos señalan que en la población general, y particularmente en la de riesgo (ancianos, enfermos crónicos o personas institucionalizadas), no se puede dar por hecho un consumo dietético suficiente de calcio y vitamina D y que deberían añadirse suplementos de calcio y/o vitamina D al tratamiento para la osteoporosis, a menos que se confirme que los pacientes mantienen una ingesta adecuada de ambos.

**Hábitos saludables.** No fumar, limitar la ingesta de cafeína (no más de 4 tazas de café/día), limitar el consumo de alcohol. Realizar ejercicio diario y mantener el peso ideal. Animar, tanto a hombres como a mujeres, durante toda su vida, a que hagan ejercicio, adecuado a cada persona, tanto para la prevenir la osteoporosis como para la salud general. Mantener el peso y aumentar el tono muscular mediante el ejercicio, mejora la agilidad, la fuerza y el equilibrio, que puede reducir el riesgo de caídas. Además, el ejercicio puede incrementar la densidad ósea. Los beneficios se pierden cuando se deja de hacer ejercicio. En ancianos con riesgo de caídas o que ya las han sufrido, se deberían ofrecer programas adaptados que incluyan ejercicios para

mejorar la fuerza y el equilibrio. *Prevención de caídas.* Además de lo anterior, para reducir el riesgo de caída hay que corregir los problemas visuales y auditivos, tratar trastornos neurológicos (Parkinson, secuelas de ictus), incontinencia urinaria, hipotensión postural; valorar reacciones adversas a medicamentos que pueden alterar el equilibrio y la estabilidad (hipnóticos, ansiolíticos, diuréticos, antihipertensivos, etc) y asesorar sobre seguridad en el hogar (evitar obstáculos, mejorar iluminación, etc).

### **BIFOSFONATOS ORALES. INDICACIONES<sup>5</sup>**

*Alendrónico:* Tratamiento de osteoporosis posmenopáusica (prevención de fracturas).

*Alendrónico semanal:* Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. *Semanal asociado con vitamina D:* Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en pacientes que no reciben suplemento de vitamina D y están en riesgo de insuficiencia de vitamina D.

*Clodrónico:* Hipercalcemia u osteólisis secundarias a enfermedades neoplásicas malignas.

*Etidrónico:* Tratamiento cíclico de la osteoporosis vertebral establecida en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento hormonal sustitutivo. Enfermedad de Paget. Prevención y tratamiento de las osificaciones heterotópicas por lesión de médula espinal o reemplazo quirúrgico de cadera.

*Ibandrónico diario:* Prevención de acontecimientos óseos (fracturas patológicas, complicaciones óseas que requieren radioterapia o cirugía) en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. *Ibandrónico mensual:* Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

*Risedrónico diario:* Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de riesgo. Para mantener o aumentar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas corticoterapia sistémica de más de tres meses con dosis  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona o equivalente. Enfermedad de Paget (presentación de 30mg). *Risedrónico semanal:* Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fracturas. *Risedrónico mensual:* Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con elevado riesgo de fracturas.

*Tiludrónico:* Enfermedad de Paget.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN<sup>5</sup>**

Los bisfosfonatos (BF) se administran por vía oral, como sales sódicas (de ácido alendrónico, clodrónico, etidrónico, ibandrónico, risedrónico, tiludrónico) o inyectable (de ibandrónico, zoledrónico, pamidrónico). Los BF orales, pueden administrarse a diario, una vez a la semana o una vez al mes.

Dado el riesgo de ulceración orofaríngea hay que informar a los pacientes para que sigan cuida-

dosamente *las normas de administración* de BF: no deben tomarlos al acostarse o antes de levantarse por la mañana. La toma se suele hacer a primeras horas del día y es importante que el paciente se acostumbre a tomarlos todos los días a la misma hora, para disminuir los olvidos y mejorar el cumplimiento. Hay que tragar los comprimidos o cápsulas enteros, sin masticar o dejar disolver en la boca, con un vaso grande lleno (mínimo 120 ml) de agua corriente únicamente, ya que cualquier otra bebida (incluida agua mineral), puede reducir la absorción, con el estómago vacío y como mínimo 30-60 minutos antes de cualquier alimento o líquido que no sea agua, permaneciendo de pie o sentado erguido. No tumbarse durante los 30 minutos después de la toma de BF (60 minutos para ibandrónico). Dejar el tratamiento y consultar al médico si aparecen síntomas de daño esofágico como dolor, molestia o dificultad al tragar.

*Sobredosis:* Pueden aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y alteraciones gastrointestinales (dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera). No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de BF, administrar leche o antiácidos para fijarlos. Dado el riesgo de irritación esofágica, no inducir el vómito y el paciente debe mantenerse erguido.

*Duración del tratamiento:* No se ha establecido la duración del tratamiento de la osteoporosis con BF. No hay datos suficientes sobre tratamientos de más de 5 años.

*Alendronato diario:* 10 mg una vez al día. Después de la toma, el paciente no deberá acostarse hasta pasados al menos 30 minutos y además haya ingerido algún alimento.

*Semanal:* 70 mg una vez a la semana. Si se olvida una dosis tomar sólo un comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No tomar dos comprimidos el mismo día, sino seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

*Presentaciones semanales en asociación con vitamina D:* 70 mg con 2.800 UI de vit D3 o con 5600 UI, una vez a la semana.

*Clodronato:* 1.600 mg/día, en toma única. Con dosis mayores, administrar como una 2ª dosis la parte que exceda de los 1.600 mg. • La dosis única diaria y la primera de las dos dosis deben administrarse preferentemente por la mañana, con el estómago vacío, con un vaso de agua. A partir de entonces, no comer, beber (otros líquidos distintos al agua) o tomar otros medicamentos vía oral durante una hora.

• Si se dan dos dosis/día, la segunda se tomara entre dos comidas, más de dos horas después y una hora antes de comer, beber (líquidos distintos al agua pura) o tomar cualquier otro medicamento oral.

*Hipercalcemia por neoplasias malignas:* Inicio 2.400 o 3.200 mg/día, pudiendo reducir gradualmente a 1.600 mg/día, según respuesta, para mantener la normocalcemia. *Osteólisis secundaria a neoplasias malignas.* Para el aumento de la resorción ósea sin

hipercalcemia, dosis individualizada. Dosis de inicio recomendada 1.600 mg/día, máximo 3.200 mg/día.

Precaución en pacientes con insuficiencia renal; no administrar continuamente más de 1.600 mg/día. Con aclaramiento de creatinina (ClCr) entre 30-50 ml/min, dosis máxima de 1200 mg/día. Mantener una ingesta adecuada de líquidos.

***Etidronato:*** *Osteoporosis posmenopáusica:* En ciclos de 3 meses, 400 mg/día las 2 primeras semanas, interrumpir durante las 11 semanas siguientes y en ellas administrar 500 mg/día de calcio y 400 UI/día de vitamina D. No se recomiendan tratamientos de más de 5 años (20 ciclos). *Enfermedad de Paget:* Inicial 5 mg/kg/día, máximo 6 meses. Dosis superiores a 10 mg/kg/día sólo en casos necesario y no más de tres meses. Máximo 20 mg/kg/día. Reinstauración de tratamientos sólo después de tres meses de finalizado el anterior. No aumentar la dosis ni reinstaurar el tratamiento prematuramente ya que la mejoría bioquímica obtenida persiste de 3 meses a 2 años después de dejar el medicamento. *Osificaciones heterotópicas, reemplazo de cadera:* 20 mg/kg/día durante 1 mes antes y 3 después de la intervención (total 4 meses). *Lesión medular:* 20 mg/kg/día 2 semanas, seguido por 10 mg/kg/día 10 semanas (total 12 semanas).

Tomar con el estómago vacío, 1 vez al día. Separar la toma de otro fármaco mínimo 2h antes y después.

***Ibandronato oral. Diario:*** 50 mg/día. Con ClCr<30 ml/min, la dosis recomendada es de 50 mg una vez por semana. ***Mensual:*** 150 mg una vez al mes, preferiblemente el mismo día de cada mes. Tomar después del ayuno nocturno (como mínimo, de 6 h) y 1 h antes del desayuno o de la primera bebida (distinta del agua) del día o de cualquier otro medicamento o suplemento oral. Tragar los comprimidos enteros, sin masticar ni chupar, con un vaso de agua (180-240 ml) sentados o de pie. No usar aguas minerales con mucho calcio. No tumbarse hasta 1 hora después de la toma. ***Olvido de una dosis mensual:*** tomar el comprimido de 150 mg, la mañana siguiente al día que se recuerde, a menos que falten 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis. Después, volver a tomar su dosis el mismo día del mes que se inició originalmente el tratamiento. Si faltan de 1 a 7 días para la siguiente dosis, esperar hasta la próxima dosis y entonces continuar tomando la dosis mensual en la fecha originalmente elegida. No tomar dos comprimidos en la misma semana.

***Risedronato diario:*** Osteoporosis, 5 mg/día. Enf. Paget: 30 mg/día durante 2 meses; si hay que repetir el tratamiento (al menos dos meses postratamiento), puede hacerse con la misma dosis y duración.

Tomar al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, otros medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente). Si no es posible antes del desayuno, puede tomarse entre las comidas o por la noche, a la misma hora cada día, con el estómago vacío y cumpliendo estrictamente las siguientes instrucciones:

- Entre las comidas: Tomar al menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de la ingesta de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente).

- Por la noche: Tomar al menos 2 horas después de la última ingesta del día de alimentos, medicamentos o líquidos (que no sean agua corriente). Tomar al menos 30 minutos antes de acostarse.

Si se olvida una dosis, puede tomarse antes del desayuno, entre las comidas, o por la noche, en la forma anterior. El comprimido debe tragarse entero, sin masticar ni deshacer en la boca. Tomar en posición erguida con un vaso de agua (>120 ml). No tumbarse al menos durante 30 minutos después de la toma.

***Risedronato semanal:*** 35 mg oral una vez a la semana, el mismo día de cada semana. Tomar antes del desayuno, al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, de otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente). Tomar en posición erguida con un vaso de agua corriente (>120 ml). No tumbarse al menos durante 30 minutos después de la toma. Si se olvida una dosis, tomarla en cuanto se recuerde. Tomar un comprimido una vez a la semana el mismo día que normalmente se hacía. No tomar dos comprimidos el mismo día. ***Risedronato mensual:*** 75 mg una vez al día, 2 días consecutivos al mes. Tomar la 1ª dosis el mismo día de cada mes y al día siguiente la segunda. Si se olvida una dosis, tomarla la mañana del día siguiente del momento en que se recuerde, excepto si las próximas dosis programadas del siguiente mes caen dentro de los 7 días siguientes. A continuación, se tomará una dosis durante 2 días consecutivos al mes, según lo previsto inicialmente. No tomar 3 dosis la misma semana.

***Tiludronato:*** 400 mg/día en una sola toma durante tres meses (12 semanas). Administrar con un vaso de agua con el estómago vacío, dos horas antes o después de las comidas. La mayoría de los pacientes responden en los tres primeros meses, la mejoría de la fosfatasa alcalina sérica puede persistir 18 meses después del fin del tratamiento. El tratamiento puede repetirse si hay reactivación de la enfermedad. Sólo se iniciará un segundo tratamiento pasados seis meses de la finalización del primero.

## **EFFECTOS ADVERSOS<sup>5-8</sup>**

- ***Trastornos gastrointestinales:*** Son los efectos adversos más frecuentes con BF, incluyen dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento. Pueden empeorar trastornos gastrointestinales existentes, por lo que los BF en general, deben administrarse con precaución o evitarse en caso de inflamación gastrointestinal alta aguda. Los trastornos gastrointestinales pueden ser más frecuentes con los aminobifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato). Se han registrado efectos adversos gastrointestinales graves (úlceras esofágicas, esofagitis erosiva) con todos los BF excepto zoledrónico, por ello son necesarias

precauciones generales para reducir el riesgo de daño esofágico.

- *Alteraciones hidroelectrolíticas* especialmente hipocalcemia, hipofosfatemia.

- *Trastornos osteoarticulares*, artralgia, mialgia. *Dolor osteomuscular intenso*<sup>9</sup>: se ha registrado con todos los BF y puede aparecer en días, meses o años después de iniciar el tratamiento. Se desconocen los factores de riesgo e incidencia de este efecto y puede atribuirse erróneamente a la enfermedad. Se recomienda valorar si el dolor osteomuscular grave en estos pacientes puede deberse a los bifosfonatos y considerar la supresión temporal o definitiva del medicamento.

- *Osteonecrosis mandibular*<sup>10-13</sup>. Se han descrito casos de osteonecrosis maxilar en pacientes tratados con BF, la mayoría en pacientes oncológicos con BF endovenosos, especialmente zoledronato, a dosis más altas de las utilizadas en la osteoporosis, aunque también se han citado casos en pacientes con osteoporosis con BF por vía oral.

Se ha comunicado osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que recibían principalmente BF por vía IV. Muchas pacientes también recibían quimioterapia y corticoides. Se han notificado también casos de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis tratados con BF orales. En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p. ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal), antes de empezar el tratamiento con BF, debe considerarse realizar una revisión dental y tratamiento preventivo adecuado. Mientras tomen BF, los pacientes han de evitar en lo posible, las cirugías dentales invasivas. Si desarrollan osteonecrosis mandibular durante el tratamiento con BF, la cirugía dental puede agravar el problema. En pacientes que requieran intervenciones dentales, no hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con BF reduzca el riesgo de osteonecrosis. Valorar individualizadamente el beneficio/riesgo para decidir el tratamiento necesario.

- *Fracturas de estrés atípicas*<sup>14</sup>. Se han registrado fracturas de estrés atípicas (espontáneas o por traumatismo mínimo) en el fémur en pacientes tratados con alendronato a largo plazo (entre 18 meses y 10 años). Si aparecen, interrumpir el tratamiento y no reiniciarlo salvo riesgo/beneficio claramente favorable. El riesgo con otros BF no puede excluirse.

- Cefalea. Trastornos oculares. Hipersensibilidad (raramente), angioedema, erupción cutánea, prurito. Raramente, trastornos hematológicos (leucopenia, alteración pruebas hepáticas). - Fiebre pasajera y síndrome gripal (frecuente con bifosfonatos vía parenteral).

- *Alteración renal*, especialmente con los de administración parenteral. Por ello, evitar uso en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y precaución con grados menores de afectación renal.

- *Alteración de la mineralización ósea*. Especialmente el etidronato interfiere la mineralización ósea sobre todo a dosis altas, y puede producir osteomalacia y aumentar el riesgo de fractura, también se ha asociado con brote de dolor óseo en enfermos de Paget. Este efecto es menor a dosis normales y con otros BF.

- *Arritmias*: Ante informes de posible asociación entre casos de fibrilación auricular y tratamiento con BF, recientemente la FDA<sup>15</sup> revisó los datos de tratamientos de entre 6 meses y 3 años, estimando que la diferencia de riesgo frente a placebo estaría entre 0 y 3 casos por cada 1.000 pacientes tratados. Zoledronato fue el único que mostró un riesgo estadísticamente significativo en un ensayo. Así pues, considera que por el momento no existe asociación clara entre el uso de BF, la duración o la dosis empleada y la aparición de fibrilación auricular.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>5</sup>

Hipersensibilidad al fármaco o los excipientes. *Insuficiencia renal grave*, con variaciones en el límite de ClCr por debajo del cual están contraindicados: alendronato está contraindicado en pacientes con ClCr < 35 ml/min; clodronato, ibandronato, risedronato y tiludronato en ClCr < 30 ml/min; etidronato precaución en todos los pacientes con función renal alterada. Máxima precaución si hay anomalías esofágicas que retrasan el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia. Imposibilidad de mantenerse sentado erguido o de pie durante al menos 30-60 minutos (alendronato contraindicado).

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D si la ingesta dietética es insuficiente.

*Alendronato*. Contraindicaciones: Anormalidad esofágica con retraso de vaciamiento, como estenosis o acalasia. Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en pie durante al menos 30 minutos. Hipocalcemia. Aclaramiento de creatinina < 35 ml/min.

Administrar suplementos de calcio y de vitamina D si la ingesta dietética es insuficiente. Antes de iniciar el tratamiento con alendronato debe corregirse la hipocalcemia. Deberían tratarse asimismo eficazmente las demás alteraciones del metabolismo mineral (como deficiencia de vitamina D). Vigilar la aparición de signos o síntomas de daño esofágico. Instruir a los pacientes para que dejen el tratamiento y acudan de inmediato al médico si aparece disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, o aparece o empeora la pirosis. Precaución a los pacientes con trastornos activos del tracto digestivo superior como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras.

*Alendronato+vitamina D*: El contenido en vitamina D no es adecuado para corregir el déficit de la misma. En pacientes con estas alteraciones, controlar la calcemia y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento. Como combinación a dosis fija, no permite ajustar el tratamiento a las necesidades individuales, que varían según la ingesta de vitamina D y la exposición solar. Valorar individualmente el

suplemento adicional de vitamina D, considerando cualquier cantidad de vitamina D ingerida.

**Clodronato.** Tratamiento concomitante con otros BF. Precauciones: Asegurar ingesta líquida adecuada durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hipercalcemia o insuficiencia renal. Precaución en insuficiencia renal.

**Etidronato:** Osteomalacia. Desaconsejado en diarrea crónica o tendencia a la misma. Precaución en insuficiencia renal y en pacientes con historia de cálculos renales.

**Ibandronato:** Hipocalcemia. Precaución en hipersensibilidad a otros BF. Controlar función renal, calcio, fosfato y magnesio sérico durante el tratamiento.

**Risedronato:** Hipocalcemia. Insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min).

**Tiludronato:** Enfermedad de Paget juvenil. Insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min). Precaución en insuficiencia leve o moderada (ClCr<90 ml/min).

### EMBARAZO Y LACTANCIA<sup>5</sup>

No hay experiencia clínica de uso de BF en embarazadas y madres lactantes, y en general, están contraindicados. Categoría C de la FDA.

### INTERACCIONES<sup>5</sup>

Los BF se absorben mal por vía oral, y los alimentos empeoran la absorción. Los compuestos a base de aluminio, calcio, hierro o magnesio, incluidos los antiácidos, protectores gastrointestinales, suplementos minerales, y algunos laxantes osmóticos, pueden afectar la absorción. En general, se aconseja separar su administración de la toma de cualquier otro medicamento oral, 2h antes y después. Los AINE pueden incrementar el daño gastrointestinal y renal de algunos bifosfonatos. Precaución si se administran con antibióticos aminoglucósidos, puede haber hipocalcemia aditiva e hipomagnesemia.

**Alendronato:** esperar como mínimo 30' después de tomarlo, antes de ingerir cualquier otro fármaco oral.

**Clodronato:** Riesgo de alteraciones renales si se da simultáneamente con AINES, especialmente con *diclofenaco*, controlar cuidadosamente la función renal. El uso con fosfato de *estramustina* aumenta las concentraciones plasmáticas de éste hasta en un 80%, lo que requiere ajuste de dosis. Con *aminoglucósidos*, controlar frecuentemente la calcemia (riesgo aumentado de hipocalcemia).

**Etidronato:** Vigilar tiempo de protrombina en pacientes tratados con warfarina (puede aumentar).

**Ibandronato:** Con aminoglucósidos, controlar la calcemia (riesgo de hipocalcemia e hipomagnesemia).

**Tiludronato** - Indometacina (aumento de la biodisponibilidad del ácido tiludrónico). - Evitar la asociación de tiludronato con fármacos que puedan causar trastornos en la mineralización.

### ESPECIALIDADES

**Alendronato:** Calbion, Fosamax. *Asociado a vitamina D:* Adavance, Fosavance: ácido alendrónico 70 mg + colecalciferol (vitamina D3) 140 mcg (5.600 UI) o 70 mcg (2800UI).

**Clodronato:** Bonefos.- **Etidronato:** Difosfen, Osteum.- **Ibandronato.** Bondenza, Bondronat, Bonviva.

**Risedronato:** Acrel, Actonel, Actonel semanal. Actonel 75.- **Tiludronato:** Skelid.

### DISPENSACIÓN DE TRATAMIENTOS DE INICIO

La dispensación requiere una actitud activa del farmacéutico para asegurar el uso óptimo del medicamento, previniendo o resolviendo problemas relacionados, y se acompaña de instrucciones sobre su adecuada utilización. Para cumplir los *objetivos de la dispensación* los pacientes tratados deben identificar su medicamento, saber para qué se les ha prescrito, qué beneficios pueden esperar del tratamiento, cuánto deben tomar, cómo, cuándo y durante cuánto tiempo deben tomarlo. Hay que prevenir riesgos y favorecer el cumplimiento terapéutico, advirtiendo qué efectos adversos pueden aparecer y qué hacer si suceden, así como advertir sobre las interacciones no contempladas que pueden disminuir la efectividad del tratamiento o provocar riesgos y las posibles contraindicaciones. Con la lectura de la receta se identifica al paciente (edad, sexo) o cuidador. Luego se verifica el tipo de tratamiento (inicio o continuación), y el grado de conocimiento del mismo (indicación y uso del medicamento).

En un tratamiento de inicio de un BF, se debe confirmar que el paciente sabe para qué le han prescrito su medicamento, cuándo no debe tomarlo (contraindicaciones y precauciones); la posología y duración del mismo, comprobando que coinciden con la intención de uso del paciente (cómo piensa tomarlo) y que no lo interrumpirá prematuramente. Es especialmente importante explicar detenidamente el modo correcto de administración y la necesidad de mantener una ingesta de calcio y vit D adecuadas. Que informe al médico y deje el medicamento si aparece dolor o dificultad para tragar, molestias gástricas intensas, dolor intenso y persistente de hueso, articulaciones, músculos, o problemas dentales o mandibulares. También que procure advertir de todos los medicamentos que tome, incluso sin receta, plantas o suplementos nutricionales y que si necesita tratamiento dental, comunique al dentista que está tomando BF.

### DISPENSACIÓN DE CONTINUACIÓN

Al dispensar un BF a un paciente en tratamiento ha de verificarse la efectividad/seguridad del mismo, por ejemplo, preguntando cómo le va o si se encuentra mejor o peor que antes. Insistir en el modo adecuado de administración. Revisar posibles causas de ineffectividad, comprobando que la posología se cumple y que se mantiene una adecuada ingesta de calcio y vit D y verificar que no

han aparecido reacciones adversas (RAM) que pongan en riesgo al paciente (síntomas de daño esofágico, dificultad para tragar, dolor osteomuscular, etc) o conduzcan a incumplimiento, que no haya interacciones que afecten la acción antirresortiva o que produzcan RAM. También, si ha habido o no cambios en el tratamiento (de posología, de medicamento, etc) evitando duplicidades. Y recordar a los pacientes con osteoporosis las medidas higiénico-dietéticas y de prevención de las caídas, así como que mantengan una buena higiene oral y visiten regularmente al dentista, informándole de su tratamiento. En el caso de los BF es crítico evitar riesgos manteniendo un modo de administración adecuado y favorecer el cumplimiento ya que las investigaciones realizadas reconocen la baja adherencia al tratamiento de la osteoporosis, tanto de fármacos antirresortivos como de los suplementos de calcio y vitamina D y que los pacientes con mejor adherencia sufren alrededor de un 20% menos de fracturas que los que no lo hacen<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hervás A, Hermoso de Mendoza M, Forcen T, Bartolomé. Documento para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria (Actualización Diciembre 2006). Servicio Navarro de Salud. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_363.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_363.pdf). Acceso 10-3-09.
2. Ministerio de Sanidad, Organización Médica Colegial. Guía de buena práctica clínica en osteoporosis. 2ª edición. Madrid: IM&C; 2009.
3. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. La medicina basada en la evidencia y los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Papel del calcio y la vitamina D. *Rev Clin Esp.* 2009;209(1):25-36.
4. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins RJr, Forciea MA, Owens DK, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008; 149 (6): 404-15.
5. Medicamentos autorizados en España (uso humano) Fichas técnicas y prospectos. En <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Acceso 10-3-09.
6. Sweetman SC. Martindale. The complete drug reference. 35th edn. London: Pharmaceutical Press; 2007.
7. Bisphosphonates for osteoporosis. NHS Regional drug and therapeutics centre. 2008(2). Disponible en: [www.nyrdtc.nhs.uk](http://www.nyrdtc.nhs.uk). Acceso 10-3-09.
8. Bisphosphonates and Drug Treatment of Osteoporosis. Disponible en: <http://www.patient.co.uk/showdoc/40025165/>. Acceso 10-3-09.
9. US FDA-CDR. 1/07/2008. Information on Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel,

## INDICACIÓN FARMACÉUTICA. MEDICAMENTOS SIN RECETA

Algunos medicamentos sin receta pueden interferir con el tratamiento antirresortivo, en particular los suplementos minerales (disminuye la absorción), y también antiácidos, laxantes (pueden provocar trastornos hidroelectrolíticos), AINE (pueden causar o agravar problemas en el esófago, estómago o intestino o afectar la función renal). Vigilar el consumo de plantas medicinales con cafeína (mate, guarana, etc) y de polivitamínicos con vitamina D para evitar duplicidad si el paciente está tratado con asociaciones de BF que la contienen.

Ante una solicitud de tratamiento para un posible trastorno menor (acidez, molestias al tragar, problemas en las encías, dolor osteomuscular) investigar la toma de BF que podrían estar produciendo RAM.

Y vigilar la solicitud o recomendación de medicamentos como antihistamínicos, que pueden producir somnolencia y favorecer las caídas.

Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). Disponible en:

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/bisphosphonates/default.htm>. Acceso 10-3-09.

10. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Agencia española del medicamento. Ref: 2005/17. 8 de noviembre de 2005. Nota informativa. Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. En: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI\\_2005-17.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-17.pdf). Acceso 10-3-09.

11. Junquera LM. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Disponible en: <http://www.secom.org/common/viewBlob.aspx?ID=860>. Acceso 10-3-09.

12. Bisphosphonate drugs and osteonecrosis of the jaw (ONJ). Advice from the Therapeutic Goods Administration. 11 Dec 2007 (amended 20 Dec 2007). Disponible en: <http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/onj.htm>. Acceso 10-3-09.

13. Khan AA et al. Canadian Consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. En: <http://www.jrheum.com/subscribers/08/07/1391.pdf>. Acceso 10-3-09.

14. Drug safety advices: Bisphosphonates: atypical stress fractures. Drug safety update; 2009 2(8):8. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211>. Acceso 10-3-09.

15. US FDA-CDR. Nov. 12, 2008. Update of safety review follow-up to the October 1, 2007. Early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/bisphosphonates\\_update\\_200811.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm). Acceso 10-3-09.