



## SUMARIO:

1. Aumento del riesgo de fracturas por medicamentos.

## 1.- AUMENTO DEL RIESGO DE FRACTURAS POR MEDICAMENTOS.

Reproducido con permiso del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). Escuela Andaluza de Salud Pública. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). Aumento del riesgo de fractura por medicamentos. Boletín Terapéutico Andaluz 2010; 26(6): 21-24

**Resumen:** Las fracturas constituyen un importante problema de salud que implica una elevada tasa de morbimortalidad y supone una amplia utilización de recursos sanitarios, especialmente entre la población de edad más avanzada que recibe diversos tratamientos farmacológicos. Las fracturas constituyen la complicación clínica más importante asociada al desarrollo de la osteoporosis y dentro de ellas, la fractura de cadera es la potencialmente más grave, por su elevada mortalidad, morbilidad e impacto socio-sanitario.

La utilización de ciertos medicamentos empleados entre las personas mayores, debido a las posibles interacciones y efectos adversos, viene destacándose en la literatura científica en los últimos tiempos como un importante factor que contribuye a las caídas. Por otra parte, los tratamientos farmacológicos pueden contribuir de forma importante a la pérdida de masa ósea asociada a la osteoporosis.

## INTRODUCCIÓN

Las fracturas entre las personas de edad avanzada constituyen un importante problema de salud pública. Las complicaciones asociadas a éstas suponen la quinta causa de muerte en el mundo desarrollado estimándose que, cada año, más del 30% de las personas mayores de 65 años de edad sufrirán al menos una caída <sup>(1)</sup>. En nuestro medio, un 30-55% de las caídas en personas mayores de 65 años tienen como resultado lesiones menores y aproximadamente el 6% de ellas originan fracturas, siendo la cuarta parte de ellas de cadera <sup>(2)</sup>.

Habitualmente las caídas tienen un origen multifactorial, de manera que, cuantos más factores confluyan, mayor será el riesgo de sufrirlas. La utilización de ciertos medicamentos empleados entre las personas mayores, debido a las posibles interacciones y efectos adversos farmacológicos, viene destacándose en la literatura científica en los últimos tiempos como un importante factor que contribuye a la aparición de caídas <sup>(1,2)</sup>. No obstante, a pesar de que diversos estudios han evaluado la asociación entre el uso de ciertos medicamentos o grupos de medicamentos, la variedad de diseños y metodologías empleadas dificultan conocer cual es el impacto de la utilización de los tratamientos farmacológicos sobre las caídas <sup>(1)</sup>.

Los fármacos de los que se dispone de evidencias que relacionan su utilización con un mayor riesgo de caídas son las benzodiazepinas, algunos hipnóticos, neurolepticos, antidepresivos, anticonvulsivantes, ciertos antiarrítmicos, vasodilatadores, diuréticos, antihipertensivos y antihistamínicos <sup>(1)</sup>. Este riesgo aumenta más aún si las personas de mayor edad reciben tratamiento con 4 ó más fármacos, situación común en nuestro medio, donde alrededor de un 20% de los mayores de 70 años reciben tratamiento con 5 ó más fármacos <sup>(2)</sup>.

Adicionalmente, la aparición de fracturas osteoporóticas se asocia a una importante morbimortalidad y tienen gran impacto sobre la calidad de vida de las personas que las padecen. Entre los factores de riesgo adquiridos para el desarrollo de osteoporosis, los tratamientos farmacológicos contribuyen de forma importante a la pérdida de masa ósea <sup>(1,3)</sup>. Dado que la osteoporosis inducida por medicamentos tiene un significativo impacto sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes que sufren enfermedades crónicas debilitantes, el presente artículo se centrará en los mecanismos e implicaciones clínicas por las que los medicamentos pueden inducir osteoporosis (ver **tabla 1**).

<b>MECANISMOS DE OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR MEDICAMENTOS IN VIVO</b>				
	<i>Efectos sobre el remodelado óseo</i>		<i>Efectos sobre el metabolismo del calcio</i>	
	<i>Resorción ósea</i>	<i>Formación ósea</i>	<i>Niveles de vitamina D</i>	<i>Secreción de PTH</i>
<i>Glucocorticoides</i>	↑	↓	↓	↔
<i>Hormona tiroidea</i>	↑	↑	↔	↔
<i>Inhibidores de la aromatasas</i>	↑	↑	No determinados	↓
<i>Supresores ováricos (GnRH y otros)</i>	↑	↑	↓	No determinados
<i>Deprivación androgénica (GnRH antiandrógenos) ±</i>	↑	↑	↔	↔
<i>Tiazolidindionas</i>	↔	↓	↔	↔
<i>ISRS -Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>	No determinados	↓	No determinados	No determinados
<i>Anticonvulsivantes</i>	↑	↑	↓	↓
<i>Heparina</i>	↑	↓	No determinados	No determinados
<i>Anticoagulantes orales</i>	No determinados	↓	No determinados	No determinados
<i>Diuréticos del asa</i>	↑	↑	↓	↑
<i>Inhibidores de la calcineurina</i>	↑	↑	↓	↑
<i>Antirretrovirales</i>	↑	↓	↓	↑
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>	↑	↑	↓	↑
PTH= hormona paratiroidea / ↑= incrementado / ↓= disminuido / ↔= inalterado				

Tabla 1. Tomada de (3)

## REMODELADO ÓSEO

El hueso está constantemente sometido a un proceso de destrucción y posterior reconstrucción, denominado remodelado óseo. En el ciclo se alternan la acción de los osteoclastos (fase resorptiva) y los osteoblastos (fase de formación) que configuran la matriz y la mineralización del hueso. Al final, el volumen de hueso nuevo es esencialmente el mismo que el hueso eliminado, aunque la mineralización del nuevo hueso tarda varios meses en completarse y cualquier sustancia o proceso que altere el recambio óseo puede inducir pérdida ósea (transitoria o definitiva) afectando a la densidad mineral ósea (DMO) <sup>(4)</sup>.

## CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides (CE) actúan inhibiendo la absorción de calcio, aunque la mayoría de los pacientes no presentan hiperparatiroidismo

secundario. De forma adicional, los efectos más predominantes de los CE son la reducción del número y la actividad de los osteoblastos y el incremento la resorción ósea <sup>(3,5,6)</sup>. Constituyen la causa más común de desarrollo de osteoporosis secundaria, afectando habitualmente al tejido óseo esponjoso favoreciendo la aparición de fracturas vertebrales, en algunos casos asintomáticas, durante los primeros meses del tratamiento. Con relación a la dosis de CE y el riesgo de fractura, aunque éste se ve aumentado incluso cuando se administran a bajas dosis (equivalentes a 2,5 mg de prednisona), se incrementa hasta cinco veces cuando se emplean dosis de prednisona mayores de 7,5 mg/día. El riesgo de fractura se reduce después de interrumpir el tratamiento con CE orales, normalizándose al cabo de los 2 años. Adicionalmente, los CE también pueden causar miopatía con pérdida de masa muscular que puede favorecer la aparición de caídas. Administrados en inhalación, el riesgo de osteoporosis asociado a los CE disminuye, dada su

limitada absorción, aunque existe alguna evidencia de que el tratamiento continuado a dosis elevadas (>2.000 mcg/día) podría inducir una osteoporosis (3,6).

El grado de afectación varía entre las personas pareciendo existir cierta predisposición individual; normalmente, las fracturas asociadas a osteoporosis por CE aparecen con cifras más elevadas de DMO que en la osteoporosis postmenopáusica, por lo se aconseja tomar medidas para prevenir su aparición en aquellos pacientes que reciben tratamientos durante 3-6 meses con CE, a dosis equivalente a prednisona  $\geq 5$  mg/día) (3,6). El tratamiento a instaurar debe incluir: calcio, vitamina D, bifosfonatos e incluso esteroides anabólicos si fuese necesario (5,6).

### TIROXINA

La administración de tiroxina en pacientes con hipotiroidismo, bocio y el carcinoma tiroideo, puede inducir niveles elevados de tiroxina plasmática que incrementa la resorción ósea, disminuyendo la DMO y aumentando el riesgo de fracturas. El impacto del hipertiroidismo subclínico sobre el esqueleto depende de la edad y el sexo de los pacientes, de la duración del tratamiento con tiroxina y de la presencia de otros factores que predispongan a la pérdida de masa ósea. La supresión de la secreción de la TSH por sí misma puede causar pérdida ósea, incluso en pacientes eutiroideos, asociándose a una mayor prevalencia de fracturas vertebrales independientemente de la edad y la DMO (7).

En las mujeres postmenopáusicas la supresión tiroidea incrementa la pérdida ósea, aumentando el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera entre 3 y 4 veces más (3,8). Aunque no se dispone de recomendaciones específicas sobre la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes donde es necesaria la supresión tiroidea, es aconsejable la administración de calcio y vitamina D en estos pacientes. Aquellos con mayor riesgo de fractura, pueden ser tratados con fármacos antirresortivos, aunque se desconoce si la supresión de TSH a largo plazo puede reducir los efectos del tratamiento con bifosfonatos sobre la DMO (3,9).

### INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Utilizados como terapia coadyuvante en pacientes con cáncer de mama estrógeno-dependiente inhiben la aromatización de los andrógenos y su conversión a estrógenos en tejidos periféricos. El tratamiento con letrozol o anastrozol

aumenta hasta un 40% el riesgo de fracturas, si bien este efecto también se ha observado con otros inhibidores de la aromataza (IA) irreversibles, como exemestano. La osteoporosis inducida por IA parece ser más prevalente en mujeres que comienzan el tratamiento muy poco después de la menopausia; si bien, tras finalizar el tratamiento se observa una recuperación parcial de la DMO (3,10).

Se recomienda que las pacientes en tratamiento con IA reciban suplementos de calcio y vitamina D; pudiendo considerarse la utilización de bifosfonatos en mujeres con mayor riesgo de fractura al presentar osteoporosis u otros factores de riesgo. Entre los bifosfonatos, tanto el zoledrónico como el risedrónico han mostrado su eficacia en esta población, recomendándose continuar el tratamiento durante la terapia con IA (3,11,12).

### AGONISTAS DE LA GONADORELINA

Los agonistas de la gonadorelina o agonistas GnRH (buserelina, leuprorelina, triptorelina, etc.) se utilizan principalmente en el tratamiento de la endometriosis y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Actúan suprimiendo la producción de esteroides por el ovario, produciendo pérdida de masa ósea. En las pacientes en tratamiento con agonistas GnRH se ha observado una disminución anual de la DMO del 6%; no obstante, si el tratamiento no es a largo plazo, los agonistas GnRH no parecen aumentar el riesgo de fracturas en mujeres sin osteopenia (3,4,10).

El acetato de medroxiprogesterona, un contraceptivo que puede constituir una alternativa a los GnRH en el tratamiento de la endometriosis, suprime la ovulación y la producción estrogénica del ovario causando una disminución de la DMO aumentando el riesgo de fracturas. La interrupción del tratamiento resulta en una recuperación de la DMO (3).

Los GnRH, solos o asociados a antiandrógenos, también se emplean en el tratamiento de carcinoma prostático avanzado como terapia de deprivación androgénica (TDA). Actúan reduciendo la testosterona plasmática y los niveles de estradiol lo que aumenta la reducción de DMO unas 5-10 veces. Así, tras 12 meses de tratamiento, se estima que en estos pacientes la DMO disminuye entre el 2-5%; aumentando el riesgo relativo de fracturas vertebrales y de cadera en un 40-50%. El riesgo de fracturas se correlaciona con el grado de disminución de DMO, la edad del paciente y la duración del tratamiento (3,13).

Al producirse la pérdida de masa ósea con mayor intensidad durante el primer año de TDA es aconsejable iniciar un tratamiento preventivo en pacientes con antecedentes de fracturas osteoporóticas preexistentes y T-score  $\leq -1$  <sup>(3,10,13)</sup>. En los pacientes con carcinoma prostático y osteoporosis el tratamiento con bicalutamida no se asocia a los efectos adversos sobre el hueso que los GnRH, por lo que puede constituir una opción de tratamiento en esta población de pacientes <sup>(3)</sup>.

## TIAZOLIDINDIONAS

Aunque los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor DMO, diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de un mayor riesgo de fracturas no vertebrales por fragilidad, que es independiente de la edad, la masa corporal y la DMO del paciente. Este hecho podría estar relacionado con ciertas complicaciones de la diabetes que aumentan el riesgo de caídas y -eventualmente- con la utilización de tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) con los que se ha observado un mayor riesgo de fracturas distales de los miembros superiores e inferiores <sup>(14)</sup>.

Diversos estudios preclínicos han puesto de manifiesto que las tiazolidindionas pueden reducir la formación de osteoblastos y favorecer la diferenciación de los osteoclastos y, con ello, la resorción ósea <sup>(3,14)</sup>. Un análisis realizado en el Reino Unido a partir de los datos de más de 50.000 pacientes con diabetes reveló que rosiglitazona y pioglitazona eran los antidiabéticos más frecuentemente asociados a la aparición de fracturas (cadera y muñeca), independientemente de la edad y el sexo, aumentando en relación con la dosis utilizada <sup>(14)</sup>. Posteriormente, un meta-análisis puso de manifiesto que las tiazolidindionas se asociaban a un 45% de incremento del riesgo de fracturas, estando el riesgo limitado a las mujeres que reciben tratamiento con tiazolidindionas <sup>(15)</sup>.

Otros estudios han corroborado estos hallazgos, observándose que el riesgo aumentaba de acuerdo con la duración del tratamiento <sup>(16)</sup>. A largo plazo, se estima que aumentan el riesgo de fractura hasta más de 4 veces en mujeres postmenopáusicas y en hombres, riesgo que se correlaciona con la duración del tratamiento y que suele ser significativo tras 12-18 meses. Se aconseja no utilizarlas en pacientes con osteoporosis o con grado elevado de sufrir fracturas. Es aconsejable vigilar a estos pacientes e interrumpir la administración de

tiazolidindionas si se observan disminuciones significativas de la DMO, aunque se desconoce si ésta es reversible tras interrumpir el tratamiento <sup>(3)</sup>.

## INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA (ISRS)

Estos antidepresivos pueden inducir pérdida de masa ósea debido a la existencia de receptores serotoninérgicos que se encuentran en los osteoblastos y osteocitos, y la serotonina puede alterar el metabolismo óseo. De hecho, en mayores de 50 años y en postmenopáusicas, el tratamiento con ISRS muestran pérdida ósea y un incremento del riesgo 2 veces mayor en las fracturas no vertebrales. Aunque no se dispone de recomendaciones específicas para la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes en tratamiento con antidepresivos ISRS, se aconseja vigilar sus efectos en la población con mayor riesgo de osteoporosis <sup>(3,17)</sup>.

## ANTICONVULSIVANTES

No se conoce con precisión el mecanismo por el que los anticonvulsivantes (AC) pueden afectar el recambio óseo. Los AC que actúan como inductores enzimáticos (como fenitoína y fenobarbital) al aumentar la actividad hepática, aceleran el metabolismo de la vitamina D, disminuyendo la absorción de calcio y favoreciendo el hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, también se ha observado disminución de la DMO con otros AC, como el ácido valproico que actúa como inhibidor del sistema enzimático hepático, por lo que deben existir otros mecanismos que interfieran con la diferenciación de los osteoblastos <sup>(3,18,19)</sup>. Además, con los AC que no actúan como inductores enzimáticos (lamotrigina) no se observan diferencias con respecto a la disminución de DMO, que llega a duplicar el riesgo de fracturas; si bien, la coexistencia de otros factores y la duración del tratamiento con AC pueden favorecer la pérdida de masa ósea <sup>(3,19)</sup>.

En su mayoría, las fracturas asociadas a los AC presentan una localización no vertebral y tienden a aparecer en individuos más jóvenes, sugiriendo que la epilepsia por sí misma puede contribuir a aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas. Dado que el conocimiento de la patogénesis de este trastorno esquelético es limitado, se recomienda administrar suplementos de calcio y, especialmente, de vitamina D para corregir su posible deficiencia <sup>(3,18,19)</sup>.

## ANTICOAGULANTES

In vivo, la heparina disminuye la formación de hueso e incrementa la resorción ósea al inhibir la diferencia y el funcionamiento de los osteoblastos. En las mujeres embarazadas tratadas con heparina, hasta un tercio de las pacientes presentan una disminución significativa de DMO, apareciendo fracturas en el 2,2-3,6% de los casos. En las mujeres no embarazadas la incidencia de fracturas parece mayor, así el 15% de las pacientes presentarían fracturas tras 3-6 meses de iniciar el tratamiento con heparina. Las fracturas por fragilidad parecen ser menos frecuentes con las heparinas de bajo peso molecular que con heparina no fraccionada <sup>(3)</sup>.

Los anticoagulantes orales, al actuar como antagonistas de la vitamina K, inhiben en última instancia la acumulación de osteocalcina en la matriz extracelular; si bien, a pesar de estos potenciales efectos negativos, la evidencia existente de que estos medicamentos causen osteoporosis y fracturas en la población general es insuficiente <sup>(3)</sup>.

## DIURÉTICOS DEL ASA

Este grupo de medicamentos se usan a menudo en el tratamiento de la hipertensión (asociada a insuficiencia renal, crisis hipertensivas) y de la insuficiencia cardiaca congestiva, que por si misma se asocia a un riesgo incrementado de fracturas por fragilidad. Los diuréticos del asa inhiben la reabsorción de sodio, de cloruro y de calcio, aumentando su excreción renal y la renovación ósea con el resultado de una disminución de la DMO incrementando el riesgo de fracturas (habitualmente no vertebrales) en los hombres y las mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento a largo plazo con estos diuréticos <sup>(3,20)</sup>. Por el contrario, los diuréticos tiazídicos y los ahorradores de potasio ejercen un efecto hipocalciúrico al facilitar la reabsorción de calcio en el túbulo distal <sup>(20,21)</sup>.

## INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Estos agentes inmunosupresores se utilizan en combinación con corticoesteroides en pacientes sometidos a trasplante. Se ha postulado que la calcineurina fosfatasa ejerce un efecto sobre el control de la formación ósea debida a los osteoblastos, por lo que su inhibición suprimiría la formación de hueso <sup>(22)</sup>. Aunque existe cierta

controversia, estudios *in vivo* realizados con ciclosporina y tacrolimús muestran un incremento sustancial de la resorción ósea; asimismo, el sirolimús parece retrasar el crecimiento e incrementar el remodelado y favorecer a largo plazo la aparición de osteopenia. Sin embargo, el everolimús actúa inhibiendo directamente la resorción ósea por los osteoclastos, por lo que estaría indicado en pacientes con pérdida ósea; y, en cuanto al micofenolato de mofetilo, no existe evidencia de que actúe sobre el hueso <sup>(3,23)</sup>.

Adicionalmente otros factores (cambios en la producción de citoquinas de células T, el alterado metabolismo de la vitamina D o el hiperparatiroidismo secundario) pueden contribuir a los efectos adversos sobre el hueso de los inhibidores de la calcineurina; sin olvidar que la presencia de otras enfermedades, la edad de los pacientes y –especialmente– el tratamiento con corticoesteroides contribuyen a los efectos nocivos sobre la DMO y la aparición de fracturas <sup>(3)</sup>.

La pérdida de hueso asociada a la terapia inmunosupresora se manifiesta durante los meses iniciales de tratamiento, periodo que coincide con la administración de corticoesteroides a dosis elevadas. Aunque se recomienda instaurar de forma precoz el tratamiento con calcio y vitamina D y, en su caso, con medicamentos antirresortivos, para prevenir la pérdida de hueso en pacientes en tratamiento inmunosupresor, los efectos del tratamiento en cuanto a reducir el riesgo de fractura son inciertos <sup>(3,23)</sup>.

## TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Los fármacos antirretrovirales favorecen la destrucción ósea al aumentar la formación de osteoblastos y la resorción ósea, y afectar la función osteoblástica y la formación de hueso, provocando una disminución de la DMO. Aunque los datos sobre la incidencia de fracturas son limitados, el riesgo relativo de fracturas –vertebrales o no vertebrales– se incrementa en un 40% en mujeres y en un 70% en hombres con infección por VIH. El tratamiento está orientado a disminuir los factores de riesgo, administración de calcio y vitamina D y ejercicio físico. Aunque se dispone de algunas evidencias sobre que la administración de ciertos bifosfonatos aumenta los valores de la DMO en estos pacientes, no se ha documentado el beneficio del tratamiento sobre la reducción de fracturas <sup>(3)</sup>.

## BIFOSFONATOS

A pesar de que los bifosfonatos (BI) constituyen los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, en los últimos años se han publicado diversos casos en los que se relaciona su utilización a largo plazo con un aumento de riesgo de aparición de fracturas atípicas o por estrés, usualmente en mujeres de edad avanzada. Son fracturas del fémur, en la diáfisis proximal o en el área subtrocantérea, que aparecen de forma espontánea o tras un traumatismo mínimo, y usualmente precedidas por dolor en la zona afectada. En muchas ocasiones tienen una resolución lenta y requieren cirugía. Existe controversia en cuanto a si estas fracturas se deben a una alteración de la mineralización del hueso o si son fracturas osteoporóticas, aunque las fracturas atípicas presentan un patrón radiológico característico y se ha propuesto que -en cuanto a su mecanismo fisiopatológico- una pequeña subpoblación de pacientes en tratamiento con BI presentaría una excesiva supresión del remodelado óseo dando lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar de un aumento de la DMO. Actualmente existe un consenso en cuanto a la necesidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollan estas fracturas <sup>(32,33)</sup>.

En un informe de 2009 la EMEA consideró que la relación beneficio/riesgo del alendronato (que es el BI más ampliamente utilizado en la práctica clínica) continuaba siendo favorable. Por su parte, la FDA los EE.UU., aunque considera que no existe una clara relación entre el uso de BI y el aumento del riesgo de fracturas atípicas <sup>(32,34)</sup>, ha decidido incluir dicho riesgo entre las precauciones de uso de los BI utilizados para la prevención o tratamiento de la osteoporosis <sup>(34)</sup>.

Las fracturas atípicas por BI representan menos del 1% del total de fracturas de fémur y cadera <sup>(34)</sup> por lo que, dada su baja frecuencia, son necesarios grandes estudios de cohortes que evalúen radiografías individuales, definir el perfil de riesgo de pacientes predispuestos a sufrir este tipo de fracturas e investigar su patogénesis <sup>(35)</sup>.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Se ha sugerido que los inhibidores de la bomba de protones (IBP), al producir hipoclorhidria, reducirían la absorción gastrointestinal de calcio,

aumentando a largo plazo la pérdida de masa ósea y elevando el riesgo de fractura <sup>(24)</sup>. Si bien es cierto que los IBP frenan la absorción de los suplementos de carbonato cálcico, no tienen efecto sobre la absorción de otras sales ni sobre el calcio de los alimentos <sup>(25)</sup> por lo que se han sugerido otros mecanismos de acción que aún no han sido adecuadamente investigados <sup>(25,26)</sup>.

Un estudio, realizado en 2006 en mayores de 50 años de edad puso de manifiesto la existencia de una asociación entre el uso prolongado de los IBP, especialmente a dosis altas, y un aumento del riesgo de fractura de cadera; de manera que los pacientes tratados durante más de un año con IBP presentaban un 44% más de riesgo, que aumentaba hasta el 59% a los 4 años de tratamiento. Varios estudios posteriores han confirmado que el riesgo aumentaba tras la exposición prolongada a los IBP, aunque con diferente magnitud según los distintos estudios <sup>(24,25,27)</sup> (ver tabla 2).

### REVISIÓN DE ESTUDIOS DE LAS ASOCIACIONES NOTIFICADAS ENTRE FRACTURA Y USO DE IBP <sup>(\*)</sup>

Estudio (año)	Población estudiada	Duración del tratamiento con IBP	Riesgo de fractura ligado al uso de IBP
Yang et al (2006)	13.556 pacientes con fractura de cadera y 135.386 controles	≥1 año 4 años	OR 1,44 (95% IC 1,30-1,59) OR 1,59 (95% IC 1,39-1,80)
Vestergaard et al (2006)	124.655 pacientes con cualquier fractura y 373.962 controles	Uso de IBP durante el año previo	OR 1,45 (95% IC 1,28-1,65)
Targownik et al (2008)	15.792 pacientes con presunta fractura osteoporótica y 47.289 controles	≥1 año ≥5 años ≥7 años	OR 1,09 (95% IC 0,88-1,34) OR 1,62 (95% IC 1,02-2,59) OR 4,55 (95% IC 1,68-12,29)
Corley et al (2009)	33.592 pacientes con fractura de cadera y 130.741 controles	≥2 años	OR 1,30 (95% IC 1,21-1,39)

<sup>(\*)</sup> Resultados notificados basados en la población, estudios de casos y controles.

IBP: inhibidores de la bomba de protones / OR: odds ratio

Tabla 2. Tomada y modificada de (25,27)

En mayo de 2010 la FDA de EE.UU. decidió incluir en la ficha técnica de los IBP, la advertencia sobre un riesgo incrementado de fracturas, basándose en una revisión de siete estudios epidemiológicos, que sugiere un posible aumento del riesgo de fracturas asociadas al uso de IBP<sup>(28)</sup>. No obstante, en algunos estudios publicados el uso de IBP no parece asociarse ni a la pérdida acelerada de la DMO ni al desarrollo de osteoporosis<sup>(29,30)</sup>, no encontrándose una relación causal entre el uso de IBP y el riesgo de fractura de cadera; por otra parte, no parece que la interrupción del tratamiento con IBP disminuya dicho riesgo<sup>(31)</sup>.

Al ser limitadas las evidencias disponibles sobre los efectos del tratamiento prolongado con IBP sobre la DMO, se precisarían ensayos clínicos aleatorios bien diseñados que confirmen la causalidad de esta asociación<sup>(24-26)</sup>.

## CONCLUSIONES

1.- La utilización de ciertos medicamentos empleados entre las personas mayores, debido al riesgo de interacciones y efectos adversos farmacológicos, viene destacándose en la literatura científica en los últimos tiempos como un importante factor que contribuye a la aparición de caídas.

2.- Los medicamentos utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades pueden tener efectos perjudiciales sobre el tejido óseo. Desgraciadamente, el conocimiento sobre esta situación es insuficiente y limitado, de manera que no se dispone de recomendaciones para la prevención de la pérdida de masa ósea para la mayoría de los tratamientos implicados.

3.- Se recomienda vigilar los posibles efectos sobre el tejido óseo de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos, especialmente en aquellos que presentan un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, estableciendo un tratamiento preventivo en caso de necesidad.

### Bibliografía:

1- Woolcott JC et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009; 169(21): 1952-60.  
 2- Libro Blanco del envejecimiento activo. Sevilla: Junta de Andalucía. 2010.  
 3- Mazziotti G et al. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123(10): 877-84.  
 4- Cann CE. Bone densitometry as an adjunct to GnRH agonist therapy. *J Reprod Med* 1998; 43(3 Suppl): 321-30.

5- Bouvard B et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010; 8: 15-26.  
 6- Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med* 2010; 77(8): 529-36.  
 7- Mazziotti G et al. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010; 46(3): 747-51.  
 8- Bauer DC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7): 561-8.  
 9- Panico A et al. Osteoporosis and thyrotropin-suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. *Thyroid* 2009; 19(5): 437-42.  
 10- Khan MN et al. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol* 2008; 15(Suppl 1): S30-40.  
 11- Bundred NJ. Aromatase inhibitors and bone health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(1): 60-7.  
 12- Hadji P et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1407-16.  
 13- Greenspan SL et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6410-7.  
 14- Meier C et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 820-5.  
 15- Loke Y et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 32-9.  
 16- Douglas IJ et al. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: A self-controlled case-series study. *PLoS Med* 2009; 6(9): 1-8.  
 17- Richards JB et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167(2): 188-94.  
 18- Pack AM et al. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(Suppl 2): S42-8.  
 19- Ensrud KE et al. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008; 71(10): 723-30.  
 20- Lim LS et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(7): 735-40.  
 21- Lim LS et al. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(5): 855-62.  
 22- Sun L et al. Calcineurin regulates bone formation by the osteoblast. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(47): 17130-5.  
 23- Sessa A et al. Immunosuppressive agents and bone disease in renal transplant patients with hypercalcemia. *Transplant Proc* 2010; 42(4): 1148-55.  
 24- Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. *Butll GROC* 2009; 22(1): 1-2.  
 25- Targownik LE. Another bad break for proton-pump inhibitors?. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(9): 478-80.  
 26- Fournier MR et al. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas* 2009; 64(1): 9-13.  
 27- Targownik LE et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4):319-26.  
 28- de Vries F et al. Proton pump inhibitors, fracture risk and selection bias: three studies, same database, two answers. *Osteoporos Int* 2010. DOI 10.1007/s00198-010-1323-1  
 29- Targownik LE et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 896-904.  
 30- Jung HK. Is there any association of osteoporosis with proton pump inhibitor use? (*Gastroenterology* 2010; 138(3): 896-904). *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(3): 335-6.  
 31- Pouwels S et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2010. DOI 10.1007/s00198-010-1337-8  
 32- Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. *Bol Ter Andal* 2010; 26(2): 5-6/II.  
 33- Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa. *Butll GROC* 2009; 22(3): 9-12.  
 34- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>  
 35- Giusti A et al. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47(2): 169-80.

## RECORDATORIO DEL PROGRAMA DE TARJETA AMARILLA

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

- De los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado), cualquier sospecha de reacciones adversas.
- Del resto de fármacos, interesa especialmente:
  - las reacciones no descritas previamente en la ficha técnica del medicamento.
  - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo.
  - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas.
  - las provocadas por las vacunas
  - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de la indicaciones aprobadas o por errores de medicación)

### ¿COMO NOTIFICAR?

- Mediante la “tarjeta amarilla” por correo ordinario o directamente a su servicio de farmacia.
- A través de la “tarjeta amarilla electrónica” en la web [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

### ¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En la web [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

Las Notas informativas de seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en <http://www.aemps.es>

Notifique todas las RAMs de medicamentos con este pictograma  delante del nombre.



Ciudad Autónoma de Ceuta  
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Consejo de Redacción:** Mauricio Vázquez Cantero, Ana Isabel Rivas Pérez

**Puede dirigir su correo a:**

Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo.  
Carretera de San Amaro nº 12. 51.001. Ceuta

**Tfno: 856200680; Fax: 856200723; E-mail: [boletin@ceuta.es](mailto:boletin@ceuta.es) ; Web: [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)**

**Edita:** Consejería de Sanidad y Consumo

**Imprime:** Sociedad Cooperativa Imprenta Olimpia

I.S.S.N: 1988-8880

**Depósito Legal:** CE.95-2007