

Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM¹

¹ Farmacéutico. Las Palmas de Gran Canaria

Universidad de La Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea

El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - C/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

Introducción

Hoy en día, disponemos de un arsenal terapéutico muy variado para el tratamiento de la osteoporosis¹. Los bifosfonatos constituyen el grupo farmacológico más utilizado para tratar esta enfermedad y son la primera elección según las guías de la SEIOMM². Dentro de los bifosfonatos, el ácido zoledrónico es el bifosfonato nitrogenado de tercera generación más potente de los actualmente comercializados^{3,4}. Su mecanismo de acción hace que se una con gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita del hueso, sobre todo en aquellas regiones de alto recambio óseo, reduciendo la velocidad de remodelado óseo. A su vez, es liberado durante la resorción ósea e internalizado por los osteoclastos, lo que interfiere en el metabolismo y función de dichas células, y favorecen su apoptosis⁵. El ácido zoledrónico tiene una afinidad de fijación de hidroxiapatita superior a los otros bifosfonatos⁶ y es el inhibidor más potente de la farnesil-difosfato-sintasa y de la reabsorción ósea⁷.

El ácido zoledrónico es el primer fármaco que permite el tratamiento anual en pacientes postmenopáusicas afectas de osteoporosis o con un alto riesgo de fractura. La administración intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico una vez al año ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusica o de fractura de cadera por traumatismo leve reciente⁸. A su vez produce aumento en la densidad mineral ósea y reducciones en los marcadores de recambio óseo⁹. Siendo generalmente bien tolerado, su administración anual hace que sea una opción de tratamiento cómodo y eficaz, de tal manera que la adhesión del paciente al trata-

miento no sea ningún problema, manteniendo a la vez la protección del hueso durante todo un año.

Eficacia terapéutica

a) En pacientes con osteoporosis postmenopáusica

El estudio referencia de la eficacia terapéutica del ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es el llamado *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once-Yearly* (HORIZON-PFT)⁸. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres años de duración, que comparó la eficacia de una perfusión única de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso, durante 15 minutos, frente a la del placebo.

Para la realización del estudio, fueron seleccionadas un total de 7.765 pacientes entre 65 y 89 años de edad con una *T-Score* $\leq -2,5$ en cuello femoral, con o sin datos indicativos de fractura vertebral existente, o bien pacientes con una *T-score* de $\leq -2,5$ y pruebas radiológicas de al menos dos fracturas vertebrales leves o una fractura vertebral moderada. Se permitió la participación en el estudio de pacientes tratadas previamente con fármacos antirresortivos, clasificando a las pacientes en dos estratos en función de si previamente habían tomado o no fármacos contra la osteoporosis. Las pacientes a las que se les pudo realizar un periodo de lavado, fueron asignadas aleatoriamente a cualquiera de los dos estratos. El primer estrato incluyó a pacientes que no hubieran tomado ninguno de los fármacos permitidos (calcitonina, raloxifeno, tibolona, terapia hormonal, tamoxifeno, ipriflavona, medroxiprogesterona), mientras que

en el segundo estrato se clasificó a las pacientes que hubieran tomado fármacos antiosteoporóticos permitidos. Se excluyó a pacientes que hubieran tomado en cualquier momento hormona paratiroidea, fluoruro sódico y estroncio, anabolizantes o somatotropina en los 6 meses o corticosteroides sistémicos orales o intravenosos en los 12 meses, anteriores a la incorporación al ensayo. También fueron criterios de exclusión concentraciones séricas de calcio mayores de 2,75 mmol/l o menores de 2,00 mmol/l, o un aclaramiento de creatinina calculado menor de 30,0 ml/minuto en alguna de las dos visitas basales. 3.889 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir una única perfusión de 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos, y 3.876 a recibir placebo en condiciones basales, a los 12 y a los 24 meses. Todas las pacientes recibieron entre 1.000 y 1.500 mg de calcio, y entre 400 y 1.200 UI de vitamina D vía oral.

Los criterios principales de valoración fueron: la aparición de una nueva fractura vertebral (en las pacientes no tratadas con medicación concomitante contra la osteoporosis) y/o de cadera (en todas las pacientes). Los criterios secundarios de valoración fueron la densidad mineral ósea, los marcadores de recambio óseo y los resultados en cuanto a seguridad.

I. Efecto en la incidencia de fractura

El objetivo de cualquier tratamiento antiosteoporótico es prevenir fracturas, sea cual sea su localización. Tras tres años de estudio, la incidencia de fracturas vertebrales morfológicas en el grupo tratado con placebo fue del 10,9%, frente al 3,3% en el grupo tratado con 5 mg ácido zoledrónico administrado vía intravenosa durante 15 minutos. Esto supone una reducción significativa ($p < 0,001$) del riesgo de fractura morfológica del 70% (riesgo relativo: 0,30; IC del 95%: 0,24 a 0,38). También se observaron reducciones significativas en el riesgo relativo (RR) de dichas fracturas en este grupo beneficiarias de ácido zoledrónico tras un año (1,5% frente al 3,7% del grupo tratado con placebo) y después de dos años (2,2% frente al 7,7%; RR 0,29) de tratamiento (Tabla 1).

El tratamiento con ácido zoledrónico supuso una reducción del 41% del riesgo de fractura de cadera. Durante esos tres años, la incidencia de fractura de cadera fue del 2,5% en el grupo tratado con placebo y del 1,4% en el tratado con ácido zoledrónico (razón de riesgo instantáneo: 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83). En comparación con la incidencia en el grupo placebo, la incidencia de fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales clínicas se redujo de forma significativa en el grupo tratado con ácido zoledrónico. Estas reducciones fueron de un 25%, un 33%, y un 77% respectivamente ($p < 0,001$ para todas las comparaciones) (Tabla 1).

II. Efecto en la densidad mineral ósea y marcadores bioquímicos

En el estudio HORIZON-PFT también se asoció al ácido zoledrónico con una mejoría significativa de

la densidad mineral ósea y de los marcadores del metabolismo óseo⁹. Los cambios en la DMO de cadera después de tres años de estudio fueron del +4,1% en el grupo tratado con ácido zoledrónico, frente al -1,9% en el grupo tratado con placebo; del +6,9% frente al +0,2% respectivamente en la DMO de columna lumbar; y del +3,9% frente al -1,2% en la DMO de cuello femoral. Esto supone un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones) en DMO en el grupo tratado con ácido zoledrónico en cadera total del 6,02% (IC del 95%: 5,77 a 6,28), en columna lumbar del 6,71% (IC del 95%: 5,69 a 7,74) y de cuello femoral del 5,06% (IC del 95%: 4,76 a 5,36), en comparación con el grupo placebo.

En principio, estos cambios no sólo reflejarían un aumento en la densidad de los cuerpos vertebrales lumbares, sino también cualquier cambio en la calcificación de la aorta o la densidad de los procesos posteriores de las vértebras, ninguno de los cuales contribuirían a la resistencia del cuerpo vertebral.

La evaluación de la DMO de columna por DEXA integra el compartimiento óseo cortical y trabecular con la limitación de incluir en la proyección anteroposterior la imagen de los procesos posteriores de columna o de calcificaciones aórticas si existiesen. Por eso, se realizó un subanálisis del HORIZON-PFT en el que mediante tomografía computarizada cuantitativa (que define con mayor claridad los compartimientos cortical y trabecular) se objetivó que el ácido zoledrónico provocaba tanto un aumento del hueso total como del hueso esponjoso de cadera. Los cambios después de tres años de tratamiento fueron de +2,9% frente al -3,2% del placebo. Sin embargo, los cambios en hueso cortical no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa (-0,4% frente al -1,4% del grupo placebo)¹⁰. Lo mismo se observó en columna vertebral, donde los resultados obtenidos en la densitometría ósea en el HORIZON-PFT y en la tomografía computarizada cuantitativa de este subestudio, fueron similares¹¹.

Otro ensayo clínico en fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo estudió los efectos del ácido zoledrónico con dosis de 0,25, 0,5 y 1 mg frente al placebo, en 351 mujeres postmenopáusicas con una DMO baja¹². Tras un año de ensayo clínico se observó que los incrementos de DMO en columna lumbar en todos los grupos que obtuvieron ácido zoledrónico (aunque a dosis distintas) fueron similares. A su vez, éstos fueron entre un 4,3% y 5,1% superiores a la media de DMO en el grupo placebo ($p < 0,001$), que permaneció estable. La DMO en cuello femoral también aumentó progresivamente durante todo el periodo de estudio. Mientras que la DMO en cuello femoral en el grupo placebo descendió un 0,4% en el grupo placebo, si lo comparamos con los grupos que obtuvieron ácido zoledrónico, éstos últimos grupos tuvieron una diferencia significativamente superior de entre un 3,1% y un 3,5% con respecto al grupo placebo¹⁰.

En lo que respecta a los marcadores de remodelado óseo, en el ensayo clínico HORIZON-PFT también se observó que los tres marcadores bio-

Tabla 1. Riesgos relativos de incidencia de fractura en los dos grupos de estudio. Estudio Horizon-PFT*

| Tipo de fractura | Placebo Nº de pacientes (%) | Ácido Zoledrónico Nº de pacientes (%) | Riesgo Relativo (IC del 95%) | Valor de p |
|--|--------------------------------|--|---------------------------------|------------|
| Fractura vertebral morfológica (estrato D) | 310 (10,9) | 92 (3,3) | 0,30 (0,24-0,38) | p< 0,001 |
| Fractura de cadera | 88 (2,5) | 52 (1,4) | 0,59 (0,42-0,83) | p< 0,002 |
| Fractura no vertebral | 388 (10,7) | 292 (8,0) | 0,75 (0,64-0,87) | p< 0,001 |
| Cualquier fractura clínica | 456 (12,8) | 308 (8,4) | 0,67 (0,58-0,77) | p< 0,001 |
| Fractura vertebral clínica | 84 (2,6) | 19 (0,5) | 0,23 (0,14-0,37) | p< 0,001 |
| Múltiples (≥ 2) fracturas vertebrales morfológicas (estrato D) | 66 (2,3) | 7 (0,2) | 0,11 (0,05-0,23) | p< 0,001 |

químicos disminuyeron significativamente en las pacientes tratadas con ácido zoledrónico, en comparación con las del grupo placebo. A los 12 meses, las concentraciones séricas de telopeptido carboxi-terminal del colágeno de tipo I, de fosfatasa alcalina específica ósea y de propéptido aminoterminal del colágeno de tipo I habían disminuido en un 59% (IC del 95%: 55 a 63), un 30% (IC del 95%: 27 a 32) y un 58% (IC del 95%: 55 a 60), respectivamente, en el grupo tratado con ácido zoledrónico (p< 0,001 para todas las comparaciones)⁹.

III. Efectos en la histología y resistencia ósea

El tratamiento a largo plazo con ácido zoledrónico no parece afectar a la calidad ósea en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis. Al final del ensayo clínico HORIZON-PFT no se detectaron alteraciones cualitativas en el tejido óseo, fibrosis de la médula o de toxicidad celular, en biopsias óseas tomadas a las pacientes participantes en dicho estudio. Por otra parte, la histología cuantitativa, reveló la preservación de la arquitectura trabecular en las biopsias tomadas de pacientes tratadas durante los tres años con ácido zoledrónico.

Datos de tomografías cuantitativas computarizadas realizadas a pacientes del estudio HORIZON-PFT¹¹, mostraron que el ácido zoledrónico también mejoró algunos índices de fuerza. Después de tres años de tratamiento, la resistencia a la compresión del hueso mejoró significativamente (p≤0,001) en las pacientes que tomaron ácido zoledrónico en relación a las pacientes tratadas con placebo¹³. El análisis de las tomografías cuantitativas computarizadas realizadas, demostró una media de cambios desde el inicio del tratamiento con ácido zoledrónico y placebo en cuello femoral del +4,9% frente al -3,7% y en trocánter del +9,8% frente al -4,3% respectivamente¹¹.

También se manifestó una mejoría en el volumen de hueso cortical con el tratamiento con dicho bifosfonato. Se obtuvo una media de las variaciones totales de cadera desde el inicio del 7,20% frente al -0,02% con el placebo (p= 0,003).

b) En pacientes con una fractura de cadera por trauma leve

La eficacia terapéutica del ácido zoledrónico en pacientes que han sufrido una fractura de cadera por trauma leve, también se ha demostrado, en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de tres años de duración, conocido como *HORIZON-Recurrent Fracture Trial* (HORIZON-RFT)¹⁴. 2.127 pacientes fueron estudiados durante una media de seguimiento de 1,9 años.

En dicho estudio se incluyeron varones y mujeres mayores de 50 años que habían sufrido una fractura de cadera a consecuencia de un trauma leve, cuya fractura había sido tratada quirúrgicamente durante los 90 días siguientes al trauma. Estos pacientes reunían las características: conservaban las dos piernas, fueron seguidos en el ambulatorio antes de la fractura, y no querían o no podían recibir tratamiento con bifosfonatos orales. Fueron excluidos del estudio los pacientes tratados con estroncio o fluoruro sódico, los que tenían otra enfermedad ósea sin ser osteoporosis, los que padecieran de cáncer, tuvieran un aclaramiento de creatinina menor que 30 mL/min (< 1,8 L/h), un calcio sérico > 2,8 ó < 2,0 mmol/L ó una esperanza de vida menor a seis meses. Como en el HORIZON-PFT⁸, los pacientes que hubieran sido tratados con anterioridad con bifosfonatos o PTH fueron sometidos a un periodo de lavado. Fueron permitidos tratamientos simultáneos con moduladores selectivos del receptor estrogénico, calcitonina, tibolona o terapia hormonal, y protectores externos de cadera.

1.065 pacientes fueron aleatorizados a recibir una infusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos y 1.062 a recibir placebo anualmente. También en este ensayo clínico, a todos los pacientes se les administró calcio y vitamina D.

La principal medida de eficacia del estudio fue la aparición de nuevas fracturas. Medidas secundarias de eficacia incluyeron nueva fractura de cadera, fracturas vertebrales y no vertebrales, y el cambio de DMO en la cadera no fracturada durante el estudio.

Tras dos años de tratamiento, el tratamiento con ácido zoledrónico redujo clínicamente el riesgo de nuevas fracturas en un 35% frente al placebo. Mientras que un 13,9% de los pacientes que tomaron placebo sufrieron una fractura clínica durante los dos años de seguimiento, sólo el 8,6% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico tuvieron una nueva fractura. El fármaco redujo significativamente el riesgo de sufrir una nueva fractura no vertebral (7,6% de los beneficiarios de ácido zoledrónico frente al 10,6% de los beneficiarios de placebo) y de fracturas vertebrales (1,7% frente al 3,8% respectivamente) en un 27% y 46% respectivamente frente al placebo, $p < 0,05$ en todos los casos. A su vez, la DMO de cadera total y de cuello femoral mejoró significativamente ($p < 0,001$) con el ácido zoledrónico frente al placebo. Después de 12 meses, los cambios desde el inicio del tratamiento fueron del +2,6% en cadera total y +0,8% en cuello femoral frente al -1,0% y -1,7% respectivamente del placebo. Tras 24 meses de seguimiento del +4,7% y +2,2% frente al -0,7% frente al -2,1% respectivamente. Y finalmente tras 36 meses de observación, del +5,5% y +3,6% frente al -0,9 y -0,7% respectivamente.

Las conclusiones del estudio fueron que una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso durante 15 minutos reduce significativamente el riesgo de padecer nuevas fracturas y produce una mejora de la DMO, en varones y mujeres, que hayan sufrido una fractura de cadera tras un trauma leve. Un hallazgo sorprendente, pero tremendamente práctico, es una reducción en la mortalidad del 28% observada en el grupo de pacientes que recibieron ácido zoledrónico.

Se ha planteado la duda, sobre cuál es el mejor momento para la administración del ácido zoledrónico después de la fractura de cadera, pues se ha sugerido aunque no demostrado una interferencia de éste fármaco con los mecanismos fisiológicos reparadores. Eriksen *et al.*¹⁵ observaron en un análisis *post-hoc* del estudio HORIZON-RFT que la mediana de tiempo de la primera infusión tras la intervención quirúrgica fue de 46 días (rango= 1 a 123 días) y encontraron que la primera infusión de 5 mg de ácido zoledrónico administrada tras las dos primeras semanas de la intervención quirúrgica era más eficaz en la reducción del riesgo de nuevas fracturas. La tendencia actual de algunos servicios en España es administrar la infusión de ácido zoledrónico a los 2 meses de la intervención quirúrgica. Este es un tema que merece un debate más profundo.

Ácido Zoledrónico frente a otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis

a) Ácido zoledrónico frente Alendronato

Es ampliamente conocida la asociación entre una densidad mineral ósea baja y la aparición de fracturas¹⁶. Sin embargo, sólo una de cada cinco pacientes que hayan sufrido una fractura, seguirán un tratamiento para la osteoporosis¹⁷, y se estima que un 20% de las mujeres que han sufrido una fractura vertebral presentará otra fractura en el plazo de un año¹⁸. De ahí la importancia de que el recambio óseo se normalice rápidamente en pacientes con alto riesgo de fractura.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con doble placebo, de 24 semanas demostró, que una sola infusión de 5 mg de ácido zoledrónico tuvo un comienzo de acción más rápido que 70 mg de alendronato oral semanal en pacientes postmenopáusicas con DMO baja¹⁹. Esto fue objetivado al comparar el cambio relativo respecto a la situación basal del marcador de resorción ósea urinario telopéptido N de colágeno tipo I (NTX) al cabo de la primera semana en ambos grupos, y observar que el tratamiento con ácido zoledrónico produjo una reducción significativamente superior que la del alendronato oral. Además, durante las 24 semanas que duró el estudio, las reducciones de NTX fueron superiores en todo momento de valoración postbasal en el grupo tratado con ácido zoledrónico, con unas concentraciones de NTX que se mantenía en valores premenopáusicos desde la semana 12 hasta el final del estudio. Es importante señalar que reducciones significativas de NTX no sólo están asociadas con una disminución de la reabsorción ósea, sino también, en mujeres postmenopáusicas con osteopenia o sin osteoporosis, las reducciones de NTX a los tres meses están intensamente asociadas a aumentos de DMO de la columna lumbar a un año²⁰. Las concentraciones de fosfatasa alcalina específica ósea (BSAP), marcador de formación ósea, presentaron una reducción más gradual tanto en el grupo que recibió 5 mg de ácido zoledrónico, como en el que recibió 70 mg oral semanal de alendronato, alcanzando el margen de valores premenopáusicos en la semana 12.

En un estudio de no inferioridad, cooperativo, multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, Orwoll y col.²¹ evaluaron a 302 varones afectados de osteoporosis, el efecto de 5 mg i.v. anuales de ácido zoledrónico frente a 70 mg semanales de alendronato. Se estudió la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos de remodelado óseo observándose al cabo de 24 meses que los resultados eran equivalentes en todos los parámetros analizados, pero que los varones preferían la administración i.v. anual del ácido zoledrónico.

Un aspecto polémico del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es la supresión excesiva del recambio óseo. Sin embargo, los datos de este estudio demuestran que la reducción rápida de los marcadores de la reabsorción ósea va seguida de un aumento lento pero continuo de las concentraciones a lo largo de los seis meses

siguientes. Por otra parte, los estudios histológicos¹³, han permitido descartar la existencia de "hueso congelado", síndrome largamente temido en los pacientes que toman bifosfonatos con un hipotético exceso de supresión del remodelado.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo que obtuvo ácido zoledrónico frente al que obtuvo alendronato (91% para el grupo de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso frente a 86,4% para 70 mg de alendronato oral). Sin embargo, estos síntomas fueron en su mayoría tipo gripal y remitieron pasados los tres primeros días de la administración del fármaco.

Finalmente, cuando se preguntó a los pacientes por sus preferencias de tratamiento, la mayoría de las pacientes se decantó por el tratamiento intravenoso anual por su mayor comodidad, mayor satisfacción y mayor disponibilidad a tomar el tratamiento durante un periodo prolongado. Esto será ampliamente comentado más adelante.

b) Comparación con otros fármacos

Jansen *et al.*²² llevaron a cabo un estudio para comparar la eficacia de los bifosfonatos en la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres afectas de osteoporosis postmenopáusicas. Para ello, tras una búsqueda sistemática en la literatura, analizaron los resultados basales, en las pacientes incluídas en los distintos estudios. Los resultados de este trabajo sugieren que existe un 98% de probabilidades de que el ácido zoledrónico muestre una mayor reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, entre los 4 bifosfonatos estudiados.

Ácido zoledrónico en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides

Debido a su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, el uso de glucocorticoides en la práctica clínica está muy extendido, y su efectividad es indiscutida. Sin embargo, su uso crónico conlleva el riesgo de producir numerosos efectos adversos, de los cuales la osteoporosis es uno de los más frecuentes y preocupante^{23,24}. El tratamiento con glucocorticoides se asocia con una mayor pérdida de masa ósea y por lo tanto, un mayor riesgo de sufrir una fractura en el futuro.

Una infusión anual de 5 mg de ácido zoledrónico ha sido autorizada en la Unión Europea para tratar hombres y mujeres con osteoporosis causada por el uso crónico y continuado de dosis bajas de glucocorticoides (habitualmente conocidos como esteroides). En un estudio de un año de duración, aleatorizado, doble ciego llevado a cabo en 54 centros de 12 países europeos, Australia, Hong Kong, Israel y los EE.UU se observó que la eficacia de una infusión de 5 mg de ácido zoledrónico era mayor que 5 mg de risedronato oral diarios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides²⁵. Fueron aleatorizados 833 pacientes para recibir ácido zoledrónico (n= 416) o risedronato (n= 417). Los pacientes fueron estratificados por sexo, y asignados a subgrupos de tratamiento o de prevención,

dependiendo de la duración del uso de glucocorticoides que hubieran tenido antes del estudio. El subgrupo de tratamiento consistió en pacientes tratados durante más de 3 meses (272 pacientes que recibieron ácido zoledrónico y 273 risedronato), y el subgrupo de prevención, consistió en pacientes tratados durante menos de 3 meses (144 pacientes en cada bifosfonato). Los resultados de este ensayo clínico fueron que, tras 12 meses, los incrementos de densidad mineral ósea en columna lumbar fueron significativamente superiores que los del risedronato, tanto en los subgrupos de prevención como de tratamiento. A su vez, tras 6 meses de estudio, al ácido zoledrónico produjo un incremento significativamente superior, y antes, de DMO que el risedronato, indicando un inicio de eficacia más rápido. Aunque una vez más los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico, éstos también fueron leves, ocurrieron durante los primeros tres días tras la infusión y fueron rápidamente controlados. Los acontecimientos adversos más serios fueron un empeoramiento de la artritis reumatoide en el subgrupo de tratamiento, y fiebre en el subgrupo de prevención.

En conclusión, la terapia con ácido zoledrónico es más efectiva y de acción más rápida que la terapia establecida en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, teniendo a su vez la ventaja de un correcto cumplimiento anual y proporcionar una osteoprotección sostenida²⁵.

Ácido zoledrónico en la osteoporosis del varón

Se estima que uno de cada cinco varones mayores de 50 años sufrirá una fractura por osteoporosis. El ácido zoledrónico ha sido recientemente aprobado por la Unión Europea para tratar la osteoporosis en hombres que tienen un mayor riesgo de fractura, mejorando así la calidad de vida de este segmento de la población. Estas conclusiones se han obtenido a partir del estudio *HORIZON-Recurrent Fracture Trial* que fue comentado con más detalle en el apartado del beneficio del ácido zoledrónico en pacientes que habían sufrido una fractura de cadera por trauma leve²⁶. De hecho, el ácido zoledrónico es uno de los pocos fármacos aceptados en España para el tratamiento de la osteoporosis en el varón.

Preferencias de tratamiento

Como ya hemos mencionado, los bifosfonatos orales aumentan la densidad mineral ósea y reducen la frecuencia de fracturas vertebrales, pero han tenido como limitaciones su pobre absorción, sus efectos adversos sobre el tracto digestivo y su dificultad en la toma del tratamiento. Además se asocian con un pobre cumplimiento y poca adherencia terapéutica. Muchas pacientes a las que se les recetan dichos fármacos antiosteoporóticos abandonan el tratamiento y, al cabo de 12 meses, la mayoría toma menos del 80% de los comprimidos prescritos²⁷⁻³⁰. Esta mala adherencia a los bifos-

fonatos orales compromete su eficacia en la reducción de las fracturas y aumenta el gasto médico^{31,32}, sobre todo en los adultos mayores debilitados, quienes a menudo no pueden seguir la pauta de administración de forma correcta y estricta³³.

Los tratamientos semanales proporcionan una adherencia mejor que los tratamientos diarios, pero aún así, se alcanza una adherencia suficiente tan sólo en alrededor del 50% de las pacientes^{27,30}. Por esta razón, una pauta de administración con perfusión anual garantiza a las pacientes un efecto terapéutico completo durante al menos 12 meses. Esto ha sido observado en un estudio que comparaba la eficacia de una única infusión de ácido zoledrónico anual, frente a la del alendronato oral semanal en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja¹⁹. En este estudio, se preguntó a todas las pacientes que habían tomado medicación o placebo por vía intravenosa y por vía oral semanal, si preferían la infusión intravenosa anual, la infusión intravenosa anual, el tratamiento oral semanal, o ambos por igual. De las 221 de las pacientes de todas las categorías evaluadas que había respondido al cuestionario, un 73,8% expresaron una preferencia global por las infusiones intravenosas anuales, un 9% prefirió una administración semanal de forma oral, mientras que un 11,8% consideraba ambas pautas posológicas por igual³⁴.

Una pauta de administración una vez al año es una opción atractiva para tratar la osteoporosis ya que aportaría una protección ósea asegurada durante el año completo. Además, como ya hemos mencionado, la administración intravenosa produce un inicio de la actividad más rápido que el obtenido con bifosfonatos orales¹⁹.

Tolerabilidad

En general, si comparamos la tolerabilidad de los pacientes al ácido zoledrónico frente al placebo, ésta ha sido buena^{23,24}. Si bien es cierto que el número de efectos adversos en el grupo que obtuvo ácido zoledrónico fue mayor que el del placebo, éstos fueron en su mayoría leves y transitorios. Mientras que en el HORIZON-PTF la incidencia de efectos adversos fue del 95,5% y 93,9% respectivamente, con una p-valor significativa igual a 0,002; en el HORIZON-RFT no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Sin embargo, en el HORIZON-PTF no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos adversos graves o el abandono de pacientes del estudio (29,2% frente al 30,1% y 38,3% frente al 41,2% respectivamente).

Los síntomas más frecuentes fueron comunicados en los tres días siguientes a la perfusión del medicamento. Éstos fueron pirexia, síntomas pseudo-gripales, mialgias, cefaleas y artralgias. Por lo general dichos síntomas se clasificaron como leves o moderados y remitieron en un plazo de 3 días. La proporción de pacientes que recibieron ácido zoledrónico que a su vez tuvieron algún síntoma postadministración fue significativamente

mayor frente a la del grupo placebo tras el primer día (31,6% frente al 6,2%), segundo día (6,6% frente al 2,1%) y tras el tercer día (2,8% frente al 1,1%). Es importante señalar que en pacientes del estudio HORIZON-RFT que recibieron paracetamol en el momento de y después de la perfusión del tratamiento, solamente las mialgias y la pirexia fue significativamente mayor en el grupo que recibió ácido zoledrónico¹⁴.

Una terapia anual con ácido zoledrónico no está relacionada con una toxicidad renal a largo plazo. Aunque entre los días 9 y 11 después de la perfusión, el 1,3% de las pacientes del grupo tratado con ácido zoledrónico presentaron un aumento de más de 0,5 mg/dl en la concentración sérica de creatinina, frente a un 0,4% de las pacientes del grupo placebo, estos cambios fueron transitorios; al cabo de 30 días, en más del 85% de las pacientes, las concentraciones habían vuelto a situarse dentro de un margen de 0,5 mg/dl con respecto a los valores previos a la perfusión y en el resto habían retornado a dichos niveles en la siguiente revisión anual. Al cabo de tres años de tratamiento, no se observaron diferencias significativas entre la toma de placebo o de ácido zoledrónico en cuanto a las concentraciones de creatinina sérica ni al aclaramiento de creatinina^{13,14}.

Además, aunque después de 9-11 días de la primera perfusión, 49 pacientes del grupo tratado con ácido zoledrónico tenían un calcio sérico menor de 2,075 mmol/l, frente a 1 paciente en el grupo placebo, todos los eventos fueron transitorios y asintomáticos.

Por lo general la tolerabilidad cardiovascular fue similar en los pacientes de ambos grupos. Sin embargo, el 6,9% de las pacientes tratadas con ácido zoledrónico presentaron arritmias, y fue significativamente mayor ($p=0,003$) que en el grupo placebo donde un 5,3% de las pacientes la desarrolló. Mientras que en el HORIZON-RFT, no se obtuvo una notable diferencia en la incidencia de arritmias graves (un 1,1% frente al 1,3% de las pacientes en el grupo del ácido zoledrónico y del placebo respectivamente), es importante señalar que la incidencia de fibrilación auricular en el HORIZON-PTF sí fue significativamente mayor en el grupo tratado con el bifosfonato frente al del placebo (un 1,3% frente a un 0,5% respectivamente, con una p -valor $<0,001$). Sin embargo, tras la evaluación, el número de pacientes cuya fibrilación auricular se notificó como evento adverso grave apenas varió (50 en el grupo tratado con ácido zoledrónico y 17 en el grupo placebo). Posteriormente, varios meta-análisis han confirmado que no existe asociación entre el uso de bifosfonatos y la fibrilación auricular³⁵⁻³⁹.

Es bien sabido que la mayoría de los casos de osteonecrosis de maxilares han sido observados en pacientes con cáncer tratados con dosis frecuentes y muy elevadas de bifosfonatos intravenosos⁴⁰⁻⁴². Sin embargo, en el estudio referencia HORIZON-PFT no hubo notificaciones espontáneas de osteonecrosis de mandíbula. Mediante una búsqueda en base de

datos de eventos adversos del ensayo, que se siguió de una evaluación por parte de expertos, se identificaron dos casos de posible osteonecrosis de maxilares (uno en el grupo placebo y el otro en el tratado con ácido zoledrónico). En ambas pacientes, se produjo un retraso de la curación tras una manipulación quirúrgica, y los dos casos se resolvieron posteriormente con tratamiento antibiótico y desbridamiento^{8,14}. Cuatro pacientes que recibieron ácido zoledrónico desarrollaron una osteonecrosis de rodilla o cadera, frente a tres pacientes del grupo tratado con placebo⁸. En este sentido, un documento de posición de la SEIOMM realizado conjuntamente con la totalidad de sociedades científicas nacionales dedicadas a la osteoporosis y todas las sociedades odontológicas y/o maxilofaciales, estableció que el ácido zoledrónico utilizado a las dosis que se emplea en el tratamiento de la osteoporosis, no incrementa el riesgo de osteonecrosis de maxilares⁴³.

Finalmente, se constató un ligero aumento del riesgo de eventos adversos oftalmológicos inflamatorios en los 15 días siguientes a la perfusión⁸, tal como se ha comunicado en relación con otros bifosfonatos. Sin embargo dichos eventos se trataron y resolvieron con tratamiento ambulatorio en todos los casos.

Recomendaciones de dosis y vía de administración

El ácido zoledrónico recibió la aprobación de las autoridades regulatorias de EE.UU (FDA) y de la Unión Europea (EMA) como el primer y único tratamiento de una vez al año para mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

En la Unión Europea y en Estados Unidos, se ha aprobado el uso del ácido zoledrónico como tratamiento frente a la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas en riesgo de fractura. También ha sido aprobado en pacientes, que han sufrido una fractura de cadera por traumatismo, y en Europa en hombres que padezcan de osteoporosis y que tengan un mayor riesgo de sufrir una fractura.

Se recomiendan 5 mg intravenosos anuales de ácido zoledrónico, administrados en una única infusión de 100 ml durante un mínimo de 15 minutos. Antes de la infusión se recomienda constatar los niveles sanguíneos de calcio sérico y realizar el cálculo de la aclaración de creatinina a partir de la determinación de la creatinina sérica. Asimismo, se debe comprobar el estado de hidratación previo del paciente y aconsejarle beber agua, por lo menos dos vasos antes de la infusión y continuar después con una hidratación normal. Un suplemento de calcio y vitamina D también es recomendado.

En pacientes mayores de 65 años o con una insuficiencia renal leve/moderada no se requiere ajustar las dosis de ácido zoledrónico. En la Unión Europea tampoco se recomienda ajustar las dosis en pacientes que sufran una insuficiencia hepática, no así en Estados Unidos. Finalmente, no se recomienda un tratamiento con este bifosfonato de tercera generación, en pacientes que padezcan

una insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina < 35 mL/min).

La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) en la actualización de sus guías para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, esteroidea y del varón recomienda considerar al ácido zoledrónico como un fármaco con grado de recomendación A para la reducción de las fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera².

Ácido Zoledrónico como tratamiento preventivo

Cada vez se van publicando más artículos en los que se demuestra una eficacia del ácido zoledrónico en la prevención de pérdida ósea en pacientes.

Un estudio publicado recientemente demostró que un tratamiento cada tres meses de ácido zoledrónico durante un año, era eficaz contra la pérdida de masa ósea durante el primer año de la quimioterapia de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama⁴⁴. Es importante mencionar que una quimioterapia adyuvante se asocia con una reducción significativa de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, por eso la importancia de un tratamiento eficaz que frene este hecho.

En el estudio, 101 mujeres fueron asignadas al azar, 85 completaron 12 meses y 62 completaron las evaluaciones durante los siguientes 24 meses. En el grupo placebo, el C-telopéptido sérico (CTX) aumentó progresivamente durante los primeros 12 meses, regresó hacia la base, pero se mantuvo significativamente por encima de la línea de base tras 24 meses. En columna lumbar, la DMO disminuyó desde el valor basal un 5,5% a los 12 meses y un 6,3% a los 24 meses. Del mismo modo, tras 24 meses, la cadera total y cuello femoral BMD disminuyó en un 2,6% y un 2,4%, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes que obtuvieron zoledronato, la DMO se mantuvo estable ($p < 0,0001$ en comparación con el placebo). Aunque el CTZ sérico disminuyó significativamente a los 6 meses, estos niveles regresaron a los valores basales a los 12 meses, permaneciendo estables durante los siguientes 24 meses.

También hay estudios que intentan establecer el papel del ácido zoledrónico en la prevención de pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas. Un ejemplo es el estudio llevado a cabo por McClung *et al.* cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del ácido zoledrónico para prevenir pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea⁴⁵. En este ensayo clínico de 2 años de duración, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, fueron seleccionadas al azar mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea para recibir 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa en el momento de la aleatorización y en el mes 12 (dos dosis de 5 mg de ácido zoledrónico intravenoso cada año), 5 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa sólo en el momento de la aleatorización y placebo en el mes 12, o placebo en la asignación al azar y en el mes 12.

Tabla 2. Costo anual de diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. Elaboración propia a partir de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Versión 198, (7-9-2010)

| Principio activo | Nombre comercial | Dosis. Período.Vía. | Presentación | Costo envase 28 días (Euros sin IVA) | Costo anual (Euros sin IVA)* |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Ácido zoledrónico | Aclasta | 5 mg. Anual i.v. | Frasco 100 ml | 406,39 | 406,39** |
| Alendronato | Fosamax | 70 mg. Semanal. Oral | Comprimidos. Envase con 4 | 21,19 | 275,47 |
| Alendronato | Varios genéricos | 70 mg. Semanal. Oral | Comprimidos. Envase con 4 | 15,42 | 200,46 |
| Alendronato + Vitamina D | Fosavance | 70 mg. Semanal. Oral | Comprimidos. Envase con 4 | 27,47 | 357,11 |
| Risedronato semanal | Acrel. Actonel | 35 mg. Semanal. Oral | Comprimidos. Envase con 4 | 33,34 | 433,42 |
| Risedronato semanal | Genéricos | 35 mg. Semanal. Oral | Comprimidos. Envase con 4 | 22,93 | 298,09 |
| Risedronato mensual | Acrel. Actonel | 75 mg. Mensual 2 días. Oral | Comprimidos. Envase con 2 | 33,32 | 399,84 |
| Ibandronato | Bonviva. Bondenza | 150 mg. Mensual. Oral | Comprimidos. Envase con 1 | 33,32 | 399,84 |
| Ranelato de Estroncio | Protelos. Osseor | 2 g. Diaria. Oral | Sobres. Envase con 28 | 47,49 | 617,37 |
| PTH 1-34 | Forsteo | 20 µg. Diaria. Subcutánea | Pluma precargada. Envase con 28 dosis | 384,79 | 5.002,87 |
| PTH 1-84 | Preotact | 100 µg. Diaria. Subcutánea | 2 cartuchos 14 dosis c/u | 380,95 | 4.952,35 |
| Raloxifeno | Evista. Optruma | 60 mg. Diaria. Oral | Comprimidos. Envase con 28 | 33,08 | 430,04 |
| Calcitonina nasal | Miacalcic. Varios | 200 UI. Diaria. Nasal | Nebulizador. Envase con 28 dosis | 72,13 | 937,69 |

*Calculado sobre 13 envases al año, ya que debe tenerse en cuenta que los comprimidos con envases de 28 proporcionan al año 28×12 meses = 336 comprimidos. Es necesario más de 1 envase adicional (29 comprimidos) para completar los 365 días del año, con la excepción del ibandronato.

**En el caso del ácido zoledrónico debe añadirse el costo de 1 jeringa, aguja y un suero salino de 100 ml, más el costo del personal del Hospital de día o lugar donde se administre, que es variable de un centro hospitalario a otro.

Sus resultados mostraron que, tanto en el grupo que recibió las dos dosis de ácido zoledrónico anuales, como el que recibió una dosis, se producía un incremento estadísticamente significativo mayor de DMO en columna lumbar, en comparación con el grupo que recibió placebo (un 5,18% y un 4,42% en comparación con un -1,32%, respectivamente, $P < 0,001$). Del mismo modo, obtuvieron un incremento estadísticamente significativo mayor en la DMO de cadera, cuello femoral y trocánter en el mes 12 y 24 (todos con un p valor $< 0,001$). Finalmente en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico se produjo una reducción estadísticamente significativa de los marcadores de recambio óseo, aunque los cambios en el grupo que obtuvo dos una dosis anual cada año fueron mayores. La incidencia global de acontecimientos adversos y los efectos adversos graves fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Coste-beneficio

La osteoporosis supone una carga económica considerable en los recursos sanitarios⁴⁶⁻⁴⁸. Es por ello que las consideraciones fármaco-económicas son factores importantes en la selección del tratamiento antiosteoporótico. En la actualidad, el precio del ácido zoledrónico no es elevado en comparación con otros fármacos. Una infusión de ácido zoledrónico cuesta en España 422,65 € (PVPiva). En la Tabla 2 podemos observar el costo anual del ácido zoledrónico en comparación con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.

Conclusión

La administración intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico una vez al año ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusica o de fractura de cadera por traumatismo leve. A su vez produce aumento en la densidad mineral ósea y reducciones en los marcadores de recambio óseo, siendo generalmente bien tolerado. Su administración anual hace que sea una opción de tratamiento cómoda y eficaz, de tal manera que la adherencia del paciente al tratamiento es óptima, y manteniendo la protección del hueso durante todo un año. Todo ello hace del ácido zoledrónico un fármaco de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

- Licata AA. Update on therapy for osteoporosis. *Orthop Nurs* 2007;26:162-6; quiz 67-8.
- Comité de expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:53-60.
- Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9(Suppl 2):S66-S80.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2961-78.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis—an update. *Horm Metab Res* 1997;29:145-50.
- Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983;35:87-99.
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
- Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1544-51.
- Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3215-25.
- Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1277-85.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
- Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia-Hernandez PA, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008;23:6-16.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:nihp440967.
- Eriksen EF, Lyles KW, Colon-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009;24:1308-13.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama* 2001;286:2815-22.
- Hajcsar EE, Hawker G, Bogoch ER. Investigation and treatment of osteoporosis in patients with fragility fractures. *Cmaj* 2000;163:819-22.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama* 2001;285:320-3.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
- Kim SW, Park DJ, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J* 2005;52:667-74.
- Orwoll E, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kender D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res*.
- Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1861-8.
- Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. *Jama* 2006;295:1300-3.

24. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
25. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
26. Orwoll E, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010.
27. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
28. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
29. Downey TW, Foltz SH, Bocuzzi SJ, Omar MA, Kahler KH. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J* 2006;99:570-5.
30. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856-61.
31. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
32. Silverman SL, Gold DT, Cramer JA. Reduced fracture rates observed only in patients with proper persistence and compliance with bisphosphonate therapies. *South Med J* 2007;100:1214-8.
33. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003;20:229-40.
34. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
35. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: a cohort study. *Calcif Tissue Int* 2010;86:335-42.
36. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, Solomon DH. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R30.
37. Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, D SD, Harputluoglu H, Altundag K. Zoledronic acid and atrial fibrillation in cancer patients. *Support Care Cancer* 2010.
38. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:113.
39. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32:219-28.
40. Khan A. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *BMJ* 2010;340:c246.
41. Gebara SN, Moubayed H. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1541-7.
42. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:433-9.
43. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, E JG, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:41-52.
44. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Shao T, Cremers S, Brafman L, et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:559-66.
45. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:999-1007.
46. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186-91.
47. Keen RW. Burden of osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1:66-70.
48. Kanis JA, Johnell O. The burden of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 1999;22:583-8.