

## Antirresortivos

Eduardo Barreira Mercado\*

### RESUMEN

La acción de los bifosfonatos es inhibir o reducir la fase de reabsorción ósea en el proceso de remodelado; esencialmente su molécula es similar a la de un pirofosfato y de acuerdo a la posición de su átomo de carbono variará el compuesto y por lo tanto su forma de acción y efectos colaterales. La investigación de estos productos actualmente lleva tres generaciones, desde la administración pura del bifosfonato por vía oral, pasando por el bifosfonato asociado a colecalciferol y a medicamentos para administración parenteral. Esto permite elegir entre una amplia gama de compuestos, el que mejor se adapte y funcione para cada paciente. El efecto indirecto más importante de estos medicamentos es la reducción del riesgo de fracturas en el paciente con osteoporosis. Sin embargo, es preciso considerar que el tiempo de administración debe ser, en la mayoría de los productos orales, por tiempo prolongado para que se logre el efecto deseado. Los medicamentos parenterales ofrecen la ventaja de requerir una sola dosis al año, pero por sus efectos colaterales su indicación está limitada y deben administrarse con sumo cuidado.

**Palabras clave:** Bifosfonatos, remodelado óseo.

### SUMMARY

*The pharmacological action of bisphosphonates is to inhibit or reduce bone resorption in turnover process. Molecules of different bisphosphonates are essentially like a pyrophosphate structure, and according to the position of its carbon atom, each compound will change and therefore its action and collateral effects. Research about these products currently have result in three generations, since the pure orally bisphosphonate, through the bisphosphonate with cholecalciferol and those for parenteral administration. This allows choosing among several kinds of compounds that could match and works for each patient. The main indirect effect of these drugs is to reduce the risk of fractures in patients with osteoporosis. However, it is important to consider that time management must be, in most of oral products by a long time to achieve the desired effect. Parenteral drugs offer the advantage that just one dose per year is required, but its side effects could limit their indications and should be managed carefully.*

**Key words:** Bisphosphonates, turnover.

www.medigraphic.org.mx

\* Reumatólogo. Hospital Ángeles de Querétaro. Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral. Profesor Titular de Reumatología, Universidad Autónoma de Querétaro y Universidad del Valle de México-Qro.

Dirección para correspondencia:

Eduardo Barreira Mercado

Hosp. Ángeles de Querétaro. Bernardino del Razo Núm. 21, Consultorio 330, Colonia Ensueño.

76178 Querétaro-Qro.

E-mail: drebarreira@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

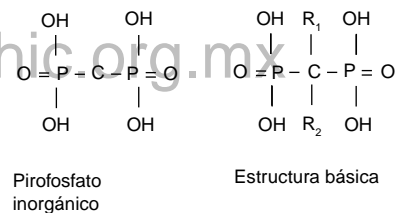
El hueso es un órgano complejo que contiene una matriz orgánica que sirve como estructura o andamiaje para el depósito de diversas sales de calcio y es el principal reservorio de minerales y iones del organismo. La osteoporosis es la consecuencia de una diversidad de procesos biológicos anormales cuyo resultado final es la pérdida neta de tejido óseo mineralizado. La conectividad trabecular es el factor determinante para que el tejido óseo ejerza sus propiedades como la absorción de energía, tolerancia a la comprensión, plasticidad y fuerza tensil. Para conservarse en estado pleno, el tejido óseo realiza un proceso dinámico a lo largo de toda la vida que implica remover, renovar y restaurarse a través del proceso de remodelado óseo que se lleva a cabo mediante las unidades de remodelado óseo o URO (compuestas por osteoblastos, osteoclastos y osteocitos).

Los factores que modulan y regulan este complejo proceso incluyen diversas hormonas sistémicas, factores paracrinos locales y también variables físicas y mecánicas como la gravedad y la actividad física. Se ha estimado que el esqueleto se recambia por completo cada 10 años; y en este proceso las hormonas actúan directa o indirectamente alterando la activación, síntesis e interacción de los receptores con diversas proteínas reguladoras, enzimas, factores de crecimiento, citocinas prostaglandinas y leucotrienos.<sup>1-3</sup> En la mujer, y especialmente después de la menopausia, la disminución progresiva de los estrógenos conduce a una pérdida del balance y acoplamiento de las URO; y esto a su vez, a un incremento hasta de 10 veces en el recambio óseo (alto remodelado) en donde la hiperfunción de los osteoclastos conduce a una resorción acentuada y a una pérdida sobresaliente de masa ósea, sobre todo en los 5 a 7 años posteriores a la menopausia.<sup>4</sup> En este contexto, el tratamiento con antirresortivos se ha convertido en primera línea terapéutica de la osteoporosis (OP).

## GENERALIDADES

Los antirresortivos pertenecen al grupo de los bifosfonatos (BF), fármacos que fueron sintetizados por químicos alemanes en la década de los 60, quienes observaron su capacidad para detener y disolver cristales de calcio.<sup>5,6</sup> Los BF son potentes inhibidores de la actividad y funciones de los osteoclastos y fueron los primeros fármacos que demostraron de manera inequívoca la disminución en la incidencia de fracturas en estudios bien controlados y prospectivos.<sup>7-12</sup>

Estos productos son estructuralmente análogos al pirofosfato inorgánico (fosfato-carbón-fosfato o P-C-P), en donde las sustituciones en el átomo de carbono de los diferentes compuestos les confiere sus propiedades y acciones farmacológicas (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Similitud molecular de los bifosfonatos.


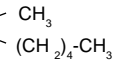
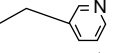
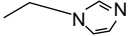
## FARMACOCINÉTICA

La alta selectividad de los BF hacia el tejido óseo y eventualmente su rápida eliminación urinaria, han sido limitantes para estimar su penetración y concentración en diversos líquidos y tejidos corporales, por lo que los esquemas terapéuticos se han desarrollado con cierto empirismo, estudiando sus efectos sobre la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos.

A pesar de que se han utilizado en la clínica por más de tres décadas, el conocimiento sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas aún es incompleto. A través de técnicas especiales de cromatografía, fluorimetría y espectrometría se sabe que son compuestos pobremente absorbidos por el estómago e intestino (0.6 a 3%) y sólo el 50% de la dosis absorbida es incorporada al esqueleto, en donde inhiben de manera notable la resorción ósea y el resto es excretado sin cambios por vía urinaria.<sup>14</sup> A pesar de esto, los BF son capaces de suprimir el remodelado óseo entre un 40 a 80%, lo cual se traduce en cambios favorables detectables por densitometría en la densidad mineral ósea (DMO). Todos los BF orales disminuyen notablemente su ya limitada absorción cuando se ingieren con alimentos y otros fármacos, por lo que los preparados orales siempre deben ingerirse en ayunas, de 45-60 minutos antes del desayuno.

## FARMACODINAMIA

Todos los BF actúan a través de la unión de los radicales de fosfato a la hidroxapatita, en donde el carbono y el fosfato dan el nombre a estos fármacos (fosfonatos); la presencia de dos radicales de fosfonato (bifosfonatos) sirve de conexión o «gancho» para el mecanismo de acción molecular de estos compuestos; y bajo este diseño el etidronato fue el primer BF aprobado para su uso clínico hace más de 30 años. Los BF tienen dos radicales laterales: R1 y R2. El R1 es un hidroxilo común a todos los BF utilizados y permite su fijación al tejido óseo. En contraparte, las diferencias estructurales en el R2 dan las características particulares en potencia y efectos clínicos a cada uno de los diferentes compuestos (Figura 1). Los BF de segunda generación contienen un radical nitrogenado expresado como terminal «amino» que está ausente en los de primera generación. En la

Agent	R1 side chain	R2 side chain
Etidronate	-OH	-CH <sub>3</sub>
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S- 
Pamidronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
Neridronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>
Olpadronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
Ibandronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

**Figura 2.** Bifosfonatos, diferencias en radicales y cadenas.

segunda generación, el pamidronato y alendronato contienen radicales amino libres; posteriormente, se desarrollaron moléculas más complejas con un anillo heterocíclico como risedronato y zolendronato (3ª generación) cuyo diseño fue para dar mayor eficacia y seguridad terapéutica (Figuras 2 y 3).

#### Bifosfonatos no nitrogenados:

Etidronato, clodronato y tiludronato

#### Bifosfonatos nitrogenados:

Alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato y zolendronato (Figuras 3 y 4).

La mayor potencia de los BF nitrogenados se debe a su capacidad para inhibir la enzima *farnesil pirofosfato sintetasa* (FPS) que participa de manera crítica en la síntesis de colesterol y diversos lípidos (isoprenoides) por la célula y en especial por osteoclastos, los cuales:

- Regulan la función y morfología de los osteoclastos
- La estructura del citoesqueleto
- La membrana con borde en «cepillo»
- El tráfico de lisosomas
- El reclutamiento
- Y la supervivencia de estas células.<sup>13,15</sup>

Debido a estos efectos, no sólo se suprime el remodelado óseo; además, se induce apoptosis temprana de los osteoclastos cuando endocitan estos compuestos al citosol.

La capacidad de fijación a la hidroxiapatita ósea determina la duración del efecto del fármaco y la intensidad en la inhibición de la FPS está relacionada a la potencia antirresortiva. Estas dos propiedades explican los efectos sistémicos de cada fármaco; por ejemplo, el risedronato es un potente inhibidor de la FPS pero no se fija con tanta avidéz a la hidroxiapatita como el alendronato y el zolendronato.<sup>16</sup> Al respecto, debe mencionarse que la potencia misma del bifosfonato no implica que exista un beneficio similar o de la misma magnitud en cuanto al incremento en la DMO y su capacidad para disminuir la incidencia de nuevas fracturas.

#### EFICACIA ANTIFRACTURA

El objetivo final de las intervenciones farmacológicas en osteoporosis es reducir el riesgo de sus complicaciones: las fracturas vertebrales, de cadera y otras no vertebrales. La mayoría de los estudios controlados a gran escala establecen periodos de seguimiento a tres y cuatro años en los que estos compuestos han demostrado la disminución en la incidencia de nuevas fracturas por fragilidad ósea, por lo que se han constituido como la primera línea de tratamiento, en especial

para la osteoporosis postmenopausia. La capacidad de los BF para prevenir nuevas fracturas ha sido más extensamente estudiada con el alendronato y con el risedronato.

En contraparte, los efectos de los BF a largo plazo han sido escasamente estudiados y sólo eventualmente reportados.<sup>17,18</sup>

La calidad de vida ha surgido en los últimos años como una nueva variable que debe tomarse en cuenta en los estudios clínicos más allá de la disminución en la incidencia de fracturas, a la que deberá prestarse especial atención para determinar la evolución y condiciones de vida de los pacientes con tratamiento y que ya han tenido fracturas por osteoporosis.<sup>19</sup>

## ALENDRONATO

Es un compuesto de segunda generación, y fue el primero con el que se observó un claro efecto antifractura, ya que suprime el recambio óseo en seis a doce semanas, reduciendo los marcadores bioquímicos entre un 40 a 60%, lo que condiciona un incremento progresivo de la DMO y una reducción en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales entre el 48 y 57%.

A dosis de 10 mg/día por vía oral o 70 mg una vez cada semana, ha demostrado considerable eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y del cuello del fémur en osteoporosis con o sin fracturas previas. Así mismo, se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Paget, la OP inducida por glucocorticoides y en la OP en el varón. Los efectos indeseables que se han observado son escasos y el riesgo —aunque bajo— existe en relación a la esofagitis y ulceraciones esofágicas, por lo que debe considerarse en todos los casos, sobre todo en pacientes con hernia hiatal, reflujo gastroesofágico y sintomatología acidopéptica.<sup>20</sup> En México es el único de los BF que está disponible combinado con 70 µg de colecalciferol (equivalentes de 2,800 UI de vitamina-D3). Se ha utilizado en conjunto con estrógenos, combinación que brinda un efecto ligeramente superior sobre la DMO, pero no mayor que la monoterapia en cuanto a la reducción de fracturas.<sup>22,24</sup>

## RISEDRONATO

Es un BF potente de tercera generación que también ha demostrado prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales. Ha sido estudiado en casos de deformidades vertebrales prevalentes y en donde los marcadores se redujeron en más de un 40% desde el primer mes de tratamiento. Ha demostrado incremento en la DMO y disminución significativa del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera con dosis orales diarias de 5 mg o semanales de 35 mg y se ha estudiado en la prevención y el tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides, tanto en hombres como mujeres, demostrando mejoría y/o preservación de la DMO y reducción del riesgo de nuevas fracturas. En general es bien tolerado y con escasos efectos indeseables, en especial del tubo digestivo con una frecuencia considerablemente menor que la observada con otros compuestos. Está apro-

bado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Paget, la osteoporosis postmenopáusica y la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Este fármaco se ha estudiado especialmente en mujeres de edad avanzada mayores de 70 y hasta 80 años con OP en el cuello de fémur y fracturas vertebrales previas en donde demostró una reducción en la incidencia de fracturas del 39 al 58%.<sup>22,24</sup>

### IBANDRONATO

Es BF potente, nitrogenado y uno de los más recientes en México; es el único de los BF disponible, tanto para uso por vía oral como parenteral. El Ibandronato oral también tiene una absorción gastrointestinal limitada, por lo que debe administrarse de la misma manera que otros BF. Originalmente fue diseñado para uso por VO a una dosis 2.5 mg, demostrando una clara disminución de la resorción ósea durante tres años de tratamiento e incremento en la DMO axial. Posteriormente se estudió con dosis orales mensuales de 50, 100 y finalmente 150 mg; y también mostró capacidad para incrementar la DMO, mantener en niveles bajos los indicadores bioquímicos y disminuir la incidencia de nuevas fracturas, especialmente en nivel vertebral. En el diseño de los estudios con ibandronato se ha resaltado con frecuencia la importancia del apego al tratamiento y el monitoreo del tratamiento con estudios de laboratorio o marcadores bioquímicos. También se ha estudiado en el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica, donde ha mostrado un efecto analgésico y antirresortivo. El ibandronato a una dosis men-

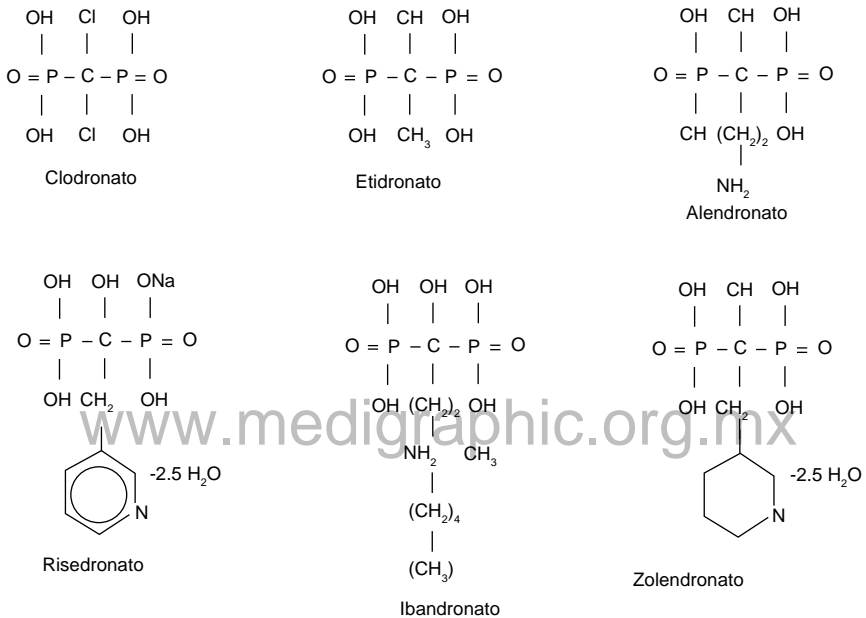
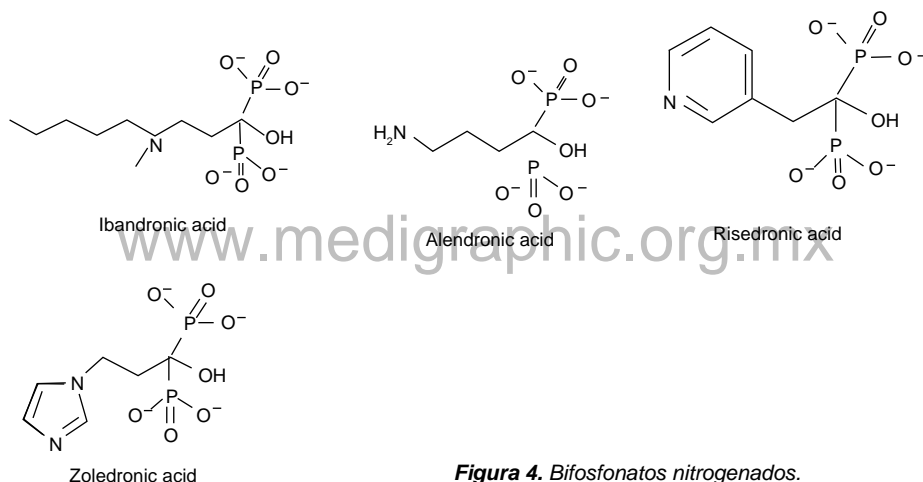


Figura 3. Bifosfonatos, primera, segunda y tercera generación.

sual oral de 150 mg o de 3 mg IV cada tres meses, reduce significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y por metaanálisis en mujeres con baja DMO en fémur proximal (T-score < -3.0) demostró una reducción significativa de la incidencia de fracturas no vertebrales. Es bien tolerado por vía oral y la frecuencia de efectos adversos es baja o similar al placebo. El ibandronato está indicado, en especial, en casos en los que se busca facilitar la adherencia al tratamiento a través de un esquema terapéutico simplificado o cuando se encuentran limitaciones para la administración oral de los fármacos.<sup>22,24</sup>

## ZOLENDRONATO

Es el BF más reciente introducido en México, y su diseño es únicamente para uso por vía parenteral IV, el cual cuenta con un perfil de alta potencia y muy alta afinidad por el tejido óseo. Su utilidad se había validado con antelación en oncología ya que a dosis de 4 mg cada tres a seis meses se utilizó y utiliza para la prevención de fracturas patológicas en la enfermedad ósea metastásica o con lesiones líticas por cáncer de mama, próstata, riñón, pulmón, tiroides, además de las fracturas por mieloma múltiple y por su inherente efecto analgésico.<sup>23</sup> A dosis de 5 mg IV como monoterapia anual fue aprobado para su uso en OP ya que demostró importante reducción de la frecuencia de nuevas fracturas vertebrales y de cadera en un estudio a gran escala realizado en 7,765 casos, así como en casos de ambos géneros que habían tenido fracturas previas de cadera. Por su forma de administración adolece de los efectos adversos gastrointestinales, aunque se ha enfatizado usarlo con cautela en pacientes con falla renal y además tener presente la posibilidad de osteonecrosis de mandíbula en aquellos que deberán someterse a tratamientos dentales agresivos o cursan con otras patologías sistémicas (*Figura 5*).<sup>22,24</sup>



**Figura 4.** Bifosfonatos nitrogenados.

## BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO

- Existe un considerable número de reportes de su utilidad para atenuar el dolor óseo, tanto en OP como de origen neoplásico o metastásico
- La clara relación entre alto remodelado óseo y la mayor incidencia de fracturas se modifica con el tratamiento antirresortivo en donde, al disminuir la resorción ósea, se detiene la pérdida o disminución en la DMO.
- La incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales disminuye de manera considerable, en especial las fracturas de cadera, que continúan siendo la complicación más devastadora de la OP, pues están directamente relacionadas a un incremento en la mortalidad durante el primero y segundo años posteriores a la fractura.
- La utilidad de los BF ha sido demostrada tanto en OP postmenopáusica como en OP en el varón, OP senil y en la inducida por glucocorticoides.
- A lo largo de sus tres décadas de estudio los BF han simplificado gradualmente el tratamiento crónico de la OP, mejorándole apego terapéutico.
- La calidad de vida revela cambios favorables a corto y largo plazo durante el tratamiento con BF, aun en poblaciones de edad avanzada.
- Los BF no interfieren en la reparación o restauración de las fracturas, a pesar de su mecanismo de acción y, en contraste, existen diversos reportes que inclusive pueden facilitar la formación y estabilización del callo óseo.<sup>24</sup>

## PRECAUCIONES Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON ANTIRRESORTIVOS

- En el 2004, Ruggiero reportó osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con BF, los cuales, en su mayoría, habían recibido tratamiento a dosis altas con pamidronato IV para mieloma múltiple y lesiones metastásicas; esto, probablemente, estuvo relacionado a la potente inhibición de la actividad osteoclástica, la angiogénesis activa en estos casos y las modificaciones secundarias en el flujo sanguíneo del tejido óseo. Al respecto, el número de casos reportados en OP es anecdótico y se han identificado factores de riesgo inherentes para esta patología, como es la quimioterapia previa, realización de instrumentaciones o tratamientos bucodentales agresivos, uso previo de glucocorticoides y presen-



**Figura 5.** Tomado de Borgioli A, Viviani C, Duvina M, et al. *Biphosphonated-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. Therapeutic Clin Risk Man* 2009; 5: 217-227.

cia de infecciones severas y activas en la cavidad oral. A pesar de esto, la seguridad general de los BF en el tratamiento de la OP continúa siendo excelente, ya que en ninguno de los grandes estudios relacionados con alendronato, ibandronato y risedronato en el tratamiento de OP se había reportado esta patología, incluyendo el reporte a 10 años con alendronato 10 mg oral. Y en el propio estudio HORIZON realizado



con Ac. zolendrónico en 7,765 casos sólo se notificó de un caso, tanto en el grupo control como en el grupo experimental.<sup>12</sup> A pesar de esto, deberán evaluarse con cautela los casos con OP, candidatos a tratamiento con BF endovenosos.<sup>25-28</sup>

- Diversos estudios han demostrado que el uso previo o concomitante de alendronato interfiere con la respuesta anabólica de la hormona paratiroidea (terirapatide), lo cual aparentemente sucede en menor grado con el uso de risedronato.<sup>24</sup>
- Alrededor del 15% de los pacientes tratados con BF intravenosos desarrollan una reacción de fase aguda transitoria (3 a 5 días) caracterizada por febrícula, mialgias, artralgias y congestión nasal que habitualmente se presenta durante la primera infusión, siendo mínima o nula en las posteriores. Al respecto, la medicación sintomática previa o posterior a la infusión es habitualmente suficiente.<sup>23,24</sup>
- Se han descrito diversas complicaciones renales con el uso de BF parenterales, en especial cuando se administran dosis superiores a las aprobadas y con mayor rapidez de lo indicado. Cuando se siguen los lineamientos establecidos, estos eventos son verdaderamente infrecuentes; sin embargo, esto deberá tenerse en cuenta en pacientes cuya función renal está comprometida.<sup>21,23</sup>
- A partir del año 2008, se reportaron casos de fracturas uni o bilaterales de la diáfisis femoral en pacientes que estuvieron en tratamiento con bifosfonatos a largo plazo (mínimo dos años) a las cuales se les denominó «fracturas por fatiga»; sin embargo, si esta relación es causal, se ha estimado que este evento podría suceder en un caso por cada 1,000 de los que son tratados con BF. La alta incidencia de fracturas bilaterales sugiere que los pacientes con estas fracturas difieren de la población general con OP que utiliza BF, ya que si el riesgo de fracturas por fatiga se distribuyera de manera equitativa casi nunca serían bilaterales. Cabe señalar que el uso de glucocorticoides es un factor de riesgo particular en esta nueva patología y que por cada fractura de este tipo se evitan al menos 15 por OP (Figura 6).<sup>29</sup>



**Figura 6.** Fractura de fémur con osteoporosis generada por corticoides (<http://ortopedista.files.wordpress.com/2009/09/figura11.jpg>).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone* 1992; 13 Suppl 1:S3-6.
2. Robey PG. The biochemistry of bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 859-876.

3. Lian JB, Coutts M, Canalis E. Studies of hormonal regulation of osteocalcin synthesis in cultured fetal rat calvariae. *J Biol Chem* 1985; 260(15): 8706-8713.
4. Marcus R, Kosek J, Pfefferbaum A, et al. Age-related loss of trabecular bone in premenopausal women. A biopsy study. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 406-412.
5. Fleisch H, Russell RGG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution *in vitro* and bone resorption in tissue culture and *in vivo*. *Science* 1969; 165 (899): 1262-1264.
6. Fleisch H. Biphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19(1): 80-100.
7. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
8. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-2082.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282(14): 1344-1352.
10. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11(1): 83-91.
11. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1241-1249.
12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 809-1822.
13. Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: Biphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(4): 211-219.
14. Fleisch H. Biphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19(1): 80-100.
15. Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein RHO regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992 ; 70(3): 389-399.
16. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase *in vitro* and inhibition of bone resorption *in vivo* by nitrogen-containing biphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296(2): 235-242.
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(24): 2927-2938.
18. Mellström DD, Sörensén OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6): 462-468.
19. McCloskey E. Health-related quality of life in osteoporosis. *Medicographia* 2006; 28: 33-39.
20. Kanis JA, Burtel N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
21. Serge CIM, Goonaseelam CP, Papapoulos SE. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Biphosphonates. Use of Optimization of Intermittent Therapy for Osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6): 551-570.
22. Bock O, Felsenberg D. Biphosphonates in the management of the postmenopausal osteoporosis- optimizing efficacy in the clinical practice. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2): 279-97.
23. Coleman RE. Risks and Benefits of Biphosphonates. *Br J Cancer* 2008; 98(11): 1736-1740.
24. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MG. Mechanisms of action of biphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int* 2008; 19(6): 733-759.
25. Delmas PD. The use of biphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Current Opin Rheumatol* 2005; 17: 462-466.
26. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of biphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 527-534.
27. Pazianas M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral biphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker. *Osteoporosis Int* 2008; 19(6): 773-779.
28. Borgioli A, Viviani C, Duvina M, et al. Biphosphonated-related osteonecrosis of the jaw: clinical and physiopathological considerations. *Therapeutics Clin Risk Man* 2009; 5: 217-227.
29. Aspenberg P. Los bifosfonatos y las fracturas por fatiga. *Rev Metab Oseo y Min* 2010; 8(1): 19-23.