

## Efecto sinérgico de un bifosfonato con vitamina D

### Synergic effect of a biphosphonate with vitamin D

José Antonio Velazquez Dominguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4504-8166>

Rubi Ixchell Morales Espindola<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4270-9208>

<sup>1</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía. Ciudad de México, Estados Unidos Mexicanos.

\* Autor para la correspondencia: [jauam14@yahoo.com.mx](mailto:jauam14@yahoo.com.mx)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los bifosfonatos son considerados como un grupo de fármacos de gran utilidad en el tratamiento de enfermedades del tejido óseo ya que promueven su resorción. Han sido la primera línea para el tratamiento de la osteoporosis, enfermedad de Paget, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna. Por su parte, la vitamina D es un nutriente esencial cuya función principal es la homeostasis de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) y fosfato ( $\text{P}_4^{3-}$ ).

**Objetivo:** Describir los aspectos moleculares y farmacológicos de la acción de un bifosfonato (alendronato sódico) y la vitamina D, por los cuales potencian mutuamente sus efectos en enfermedades óseas.

**Métodos:** Fueron seleccionadas las referencias más actualizadas que abordaran aspectos relevantes acerca del alendronato y la vitamina D. Se consultaron las bases de datos de PubMed, Uniprot y Protein Databank.

**Conclusiones:** El sinergismo entre alendronato y vitamina D generan efectos benéficos en el tejido óseo. Sin embargo, existen efectos colaterales que pueden afectar a otros tejidos, por lo que su uso debe ser controlado.

**Palabras clave:** bifosfonatos; alendronato; colecalciferol; osteoporosis.

## ABSTRACT

**Introduction:** Biphosphonates are considered to be a group of very useful drugs used to treat osseous tissue conditions, since they foster resorption. They are first line in the treatment of osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and malignant hypercalcemia. Vitamin D, on the other hand, is an essential nutrient whose main function is calcium ( $\text{Ca}^{+2}$ ) and phosphate ( $\text{P}_4^{3-}$ ) homeostasis.

**Objective:** Describe the molecular and pharmacological aspects of the action of a biphosphonate (alendronate sodium) and vitamin D on osseous diseases.

**Methods:** A selection was made of the most updated references about relevant aspects of alendronate and vitamin D. The databases consulted were Pubmed, Uniprot and Protein Databank.

**Conclusions:** The synergy between alendronate and vitamin D generates beneficial effects on osseous tissue. However, their use should be controlled, since side-effects may affect other tissues.

**Keywords:** bisphosphonates; alendronate; cholecalciferol; osteoporosis.

Recibido: 05/04/2020

Aceptado: 24/07/2020

## Introducción

Hacia 1865 fueron descritos los bifosfonatos con aplicación directa en patologías del tejido óseo.<sup>(1)</sup> A finales de 1950 se sugiere que el efecto de los polifosfatos se encaminaba a inhibir la cristalización de las sales de calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ).<sup>(2)</sup> Posteriormente en 1961 se postuló que el pirofosfato prevenía la calcificación de los tejidos blandos, por lo que contribuía a la mineralización ósea. Sin embargo, este compuesto era hidrolizado en intestino y, en consecuencia, inactivado al ser administrado por vía oral. Estudios posteriores descubrieron que los bifosfonatos se mantenían activos, al ser administrados por esta vía, y presentaban gran afinidad con el tejido óseo, además de ser capaces de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita y prevenir las calcificaciones patológicas.<sup>(3)</sup>

En 1919, Sir Mellanby, de acuerdo a sus investigaciones realizadas con un modelo *in vivo*, determinó que el raquitismo era una enfermedad causada por deficiencias en la alimentación, específicamente de la vitamina D.

Por su parte McCollum en 1922 describió la presencia de una molécula lipofílica a la cual denominó como vitamina D.<sup>(4)</sup> Hacia 1995 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de alendronato de Na<sup>+2</sup> como tratamiento para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica.<sup>(5)</sup> Actualmente, el uso de los bifosfonatos y su asociación con la vitamina D ofrecen un efecto sinérgico de suma importancia para los tratamientos en el área de reumatología.

El objetivo del presente trabajo es describir aspectos moleculares y farmacológicos de la acción de alendronato sódico y la vitamina D por los cuales potencian mutuamente sus efectos en enfermedades óseas.

## **Métodos**

La información se buscó en base a las palabras clave (bifosfonatos, alendronato, y colecalciferol), además de su uso y aplicación en osteoporosis, Así mismo fueron seleccionadas las referencias más actualizadas (de los últimos diez años), que abordaran aspectos relevantes acerca del alendronato y su asociación con la vitamina D. Con la finalidad de buscar más información que apoyara a nuestro trabajo, se consultaron las bases de datos de PubMed, Uniprot y Protein Databank.

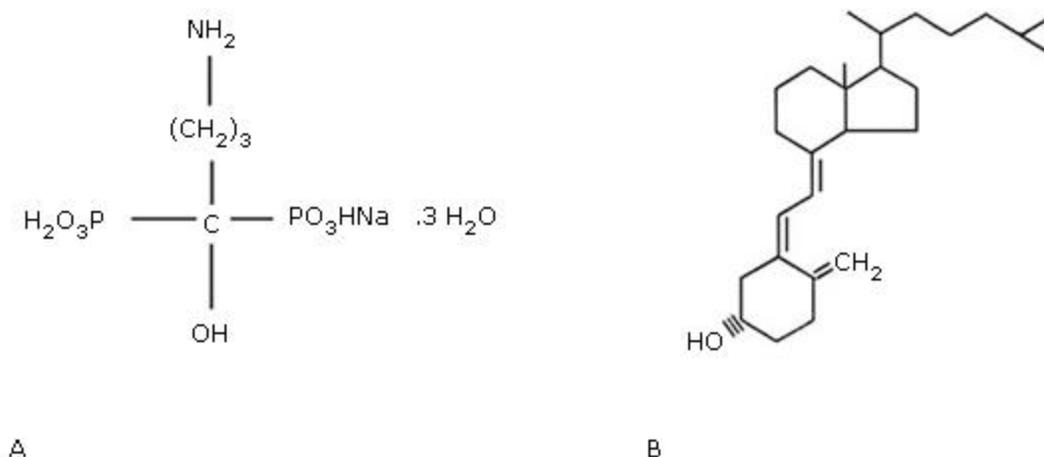
## **Desarrollo**

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos que participan en el metabolismo óseo, s. Son la primera línea para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna, entre otras enfermedades que afectan a los huesos. Existen dos tipos, los que contienen nitrógeno (alendronato, zolendronato e ibandronato) y los que no lo contienen (clodronato), cada uno de ellos con distintos mecanismos de acción y diferentes actividades terapéuticas.<sup>(6,7,8)</sup> Actúan inhibiendo la resorción ósea, siendo el alendronato la opción terapéutica más efectiva para el tratamiento y prevención de alteraciones en mujeres posmenopáusicas.<sup>(9,10,11)</sup> El proceso de reparación ósea llevado a cabo por estos medicamentos se caracteriza por una fase inicial de

inflamación y eliminación de restos y coágulos de sangre, seguida por la estabilización primaria del sitio de la lesión a través de la formación ósea membranosa o endocondral, y concluye con la eliminación del tejido primario óseo, el cual es reemplazado por hueso laminar.<sup>(12)</sup>

La fórmula global o empírica de los bifosfonatos es  $C_4H_{13}NO_7P_2$ .<sup>(13)</sup> Es análoga a la del pirofosfato inorgánico (fosfato-carbón-fosfato o P-C-P), con dos radicales laterales R1 que determina la afinidad de unión al tejido óseo, y R2, que determina la potencia y efecto clínico a los distintos compuestos (Fig 1). Los bifosfonatos de segunda generación presentan radicales nitrogenados ( $NH_2$ ). Gracias a estas características se ha determinado que estos medicamentos inhiben la actividad de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPS), contribuyendo en la síntesis de colesterol y diversos lípidos por los osteoclastos, los cuales actúan regulando la función y morfología de estas células.<sup>(14,15,16,17)</sup>

Por su parte, la vitamina D es un nutriente esencial, considerada como hormona, cuya función principal es la homeostasis de calcio ( $Ca^{+2}$ ) y fósforo ( $P_4^{3-}$ ), lo que promueve la mineralización de los huesos mediante la absorción intestinal de este mineral, y en conjunto con la paratohormona estimula la reabsorción de  $Ca^{+2}$  en los túbulos renales.<sup>(18,19,20)</sup> La vitamina D es un complejo molecular lipofílico cuya fórmula es  $C_{27}H_{44}O$  (Fig 1).<sup>(21)</sup>

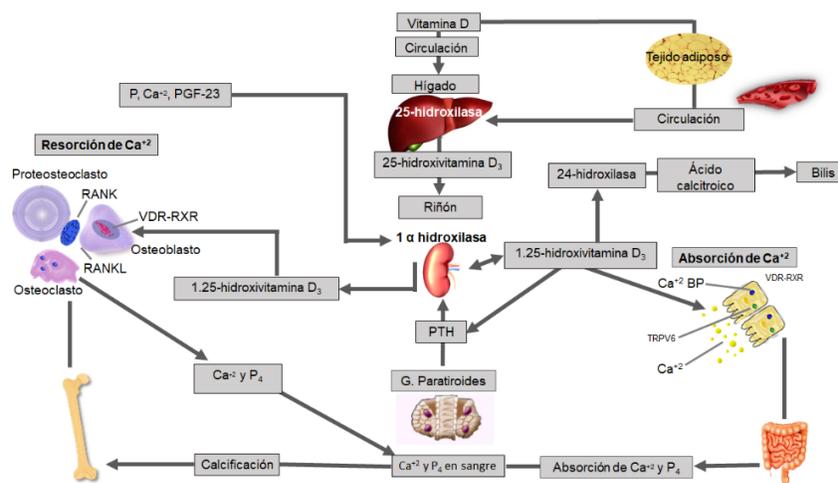


Fuente: Tomado y modificado de Walsh y otros, y Bikle.<sup>(22,23)</sup>

**Fig. 1-** Estructura química. **A)** Alendronato de sodio trihidrato ; **B)** Vitamina D<sub>3</sub>.

Fosamax D plus® es un comprimido que contiene 70 mg de alendronato de Na<sup>2+</sup> y 2800 UI de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol).<sup>(24,25)</sup> El 1 % del alendronato se absorbe por difusión pasiva en estómago e intestino, por lo que la presencia intraluminal de alimentos dificulta este proceso.<sup>(26,1)</sup> El 50 % de la dosis absorbida es incorporada al hueso.<sup>(14)</sup> Por otro lado, la vitamina D<sub>3</sub> después de ser absorbida circula en sangre gracias a proteínas de unión a vitamina D (DBP), hasta llegar al hígado.<sup>(27,28)</sup> Los bifosfonatos no se metabolizan debido a que poseen una liposolubilidad elevada, lo cual impide que sean procesados por las vías metabólicas.<sup>(1)</sup>

Sin embargo, el colecalfiferol (vitamina D<sub>3</sub>) se metaboliza en dos compartimentos corporales: en el hígado es hidroxilada por la P450 (CYP2R1), dando como resultado 25-hidroxitamina D (25-OH vitamina D) y, posteriormente, en el riñón ocurre una segunda hidroxilación por la CYP2R1, generando como producto la 1,25 hidroxivitamina D o calcitriol (Fig 2). Esta última molécula representa la forma activa, la cual es regulada por la paratohormona (PTH), la concentración sérica de Ca<sup>+2</sup>-P<sub>4</sub><sup>3-</sup> y el factor de crecimiento de los fibroblastos, que induce una retroalimentación negativa.<sup>(18,29,30)</sup> La 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> generada en los riñones tiene la capacidad de aumentar la absorción de Ca<sup>+2</sup> en el intestino delgado e interactuar con el complejo receptor de la 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>-receptor X del ácido retinoico (VDR-RXR), y de esta manera incrementar la expresión del canal de Ca<sup>+2</sup> epitelial (TRV6) y calbidina (CaBP). 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> es reconocida también por los receptores en los osteoblastos, incrementando la expresión de citoquinas como RANKL. Además de que la 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> al unirse a RANK (receptores localizados en los preosteoclastos) promueve su maduración a osteoclastos.<sup>(27,31)</sup>



Fuente: Tomado y modificado de Zuluaga y otros.<sup>(27)</sup>

Fig. 2- Síntesis y metabolismo de la vitamina D y regulación del Ca<sup>2+</sup> y P<sub>4</sub><sup>3-</sup>.

Los bifosfonatos, como el alendronato, en cuya estructura está presente el nitrógeno son capaces de inhibir a la FPS, enzima que interviene en la vía del mevalonato, esto da como resultado la inhibición de la prenilación de proteínas señalizadoras de trifosfatasa de guanosina (GTPasa). Este proceso es importante, ya que la isoprenilación de proteínas es necesaria para procesos como la osteoclastogénesis y la resorción ósea.<sup>(32,33,34)</sup> Además de que incrementa la densidad mineral ósea, reduce la actividad osteoclástica y se incorpora al hueso haciendo la superficie menos propensa a sufrir lesión.<sup>(35,36,37)</sup>

Mediante una administración intravenosa, el alendronato se distribuye rápidamente en el plasma<sup>(38)</sup> y está disponible en un 0,64 % para el rango de dosis entre 5 y 70 mg, al ser administrada tras un ayuno de 8 y 2 h antes de una comida; sin embargo, se reduce en un 60 % por la ingestión de café o zumo de naranja y un 40 % por la ingestión de una comida 30 min antes o después de una dosis.<sup>(39)</sup> Aproximadamente el 50 % de la radiactividad de una dosis intravenosa de alendronato es eliminada vía renal después de 72 h de absorción y una mínima parte es eliminada por heces.<sup>(39)</sup>

Se ha establecido que el 80 % del alendronato es eliminado vía renal y el 20 % es captado por el tejido óseo.<sup>(3)</sup> Mientras que el calcitriol por acción de la 24-hidroxilasa se convierte en un metabolito inactivo que es excretado directamente por la bilis.<sup>(18)</sup>

Una dosis de 10 mg/día o 70 mg vía oral a la semana ha manifestado una notable eficacia en la prevención de fracturas en los pacientes que padecen osteoporosis.<sup>(40)</sup> La vitamina D en dosis mayores a 800 U al día ha demostrado reducir el riesgo de fracturas.<sup>(27)</sup>

Generalmente, los bifosfonatos tienen una vida media en el torrente sanguíneo que oscila entre los 30 min y las 2 h. Sin embargo, al ser absorbidos por el hueso pueden permanecer incluso más de 10 años en este tejido, dependiendo de la tasa de recambio celular.<sup>(1,41)</sup>

El uso prolongado de bisfosfonatos resulta benéfico en el tratamiento contra la modelación ósea anormal, la esclerosis metafisaria radiográfica, la osteonecrosis de la mandíbula y la acumulación de microdaños (Fig. 3).<sup>(42)</sup> El volumen de distribución es de 28 L, debido a que la mitad de la dosis intravenosa es absorbida por el esqueleto y el restante es eliminado a través de la orina.<sup>(39)</sup> De acuerdo a un estudio realizado en el 2015 a 68 individuos, se determinó que al administrar tabletas con contenido de 70 mg alendronato y 5600 UI de vitamina D<sub>3</sub> con base a la relación geométrica media la AUC<sub>0-last</sub> fue de 111,71 ng.h/mL y la C<sub>max</sub> de 36,48 ng/mL en plasma, para el alendronato; y, para la vitamina D<sub>3</sub>, una AUC<sub>0-80h</sub> de 382,81ng.h/mL y C<sub>max</sub> de 10,45 ng/mL en suero.<sup>(43)</sup>

El mecanismo por el cual los bifosfonatos funcionan como tratamiento para enfermedades reumáticas es gracias a que deterioran la capacidad del osteoclasto para formar bordes en cepillo, su adherencia a la superficie del hueso, la producción de enzimas lisosómicas y protones que promuevan la reabsorción ósea, contribuyendo finalmente a la reducción del recambio óseo.<sup>(1)</sup> El bifosfonato se une a la hidroxiapatita mediante una quelación bidentada o una tridentada, gracias a dos grupos fosfonato y a la cadena lateral hidroxilo.<sup>(44,45)</sup>

La vía por la cual se llevará a cabo la reparación (fractura) ósea en pacientes osteoporóticos dependerá de la estabilidad mecánica del sitio del trauma, dando pauta al desarrollo de hueso endocondral caracterizado por la formación de un callo cartilaginoso, mismo que brindaría un soporte primario y, posteriormente se establecería la remodelación y restauración de los canales de Haversian, dicho proceso está relacionado con las vías de señalización del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).<sup>(12)</sup>

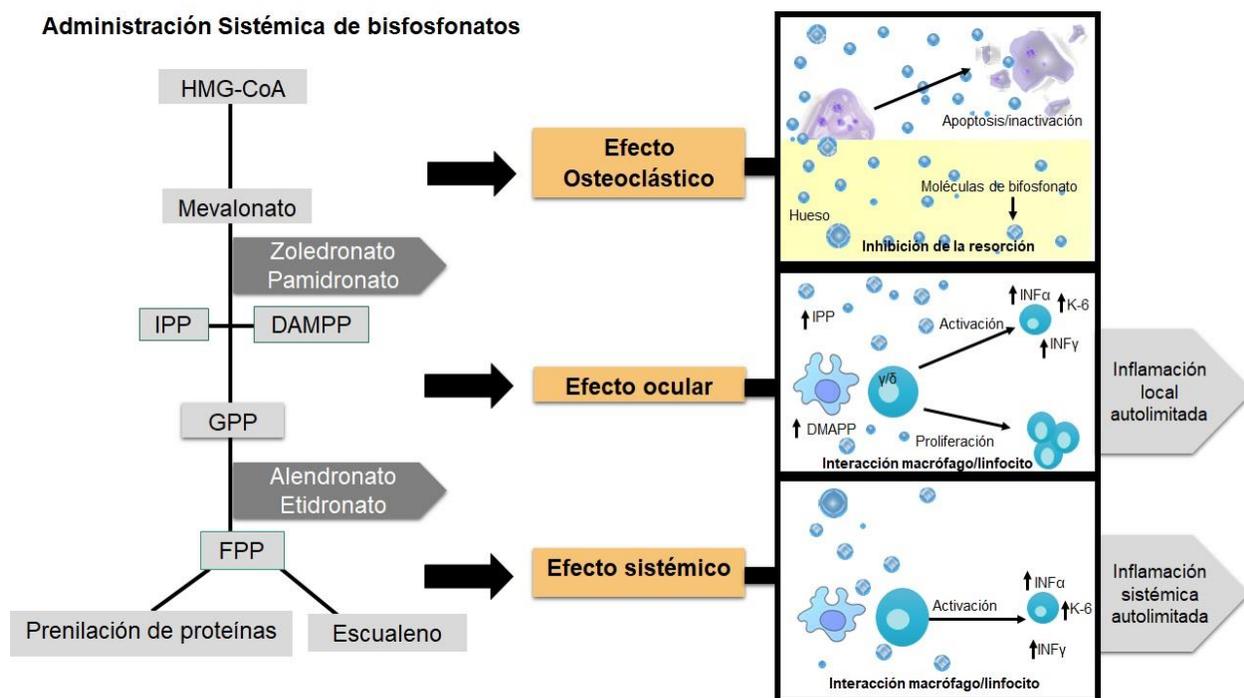
La vitamina D<sub>3</sub> promueve el metabolismo del fosfatidilinositol, la apertura de canales de Cl<sup>-</sup>, el movimiento de Ca<sup>+2</sup> e interviene en procesos de regulación del metabolismo mineral óseo, gracias a que ejerce sus efectos en células epiteliales intestinales, renales, osteoblastos, osteoclastos, transportadores de Ca<sup>+2</sup> y P<sub>4</sub><sup>3-</sup>, bombas iónicas y factores de diferenciación osteoclastogénicos (fig 3).<sup>(27)</sup> La administración de vitamina D induce a la síntesis de una proteína fijadora de Ca<sup>+2</sup> en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector, los cuales funcionan como sitios de acción de la PTH, estimulando la expresión de CYP27B1, la cual cataliza el paso limitante en la activación de la vitamina D, lo que lleva al aumento de la producción de calcitriol.<sup>(46,47,48)</sup>

De acuerdo con estudios de toxicidad aguda, se demostró que el valor de dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) del alendronato corresponde a dosis orales en humanos de 48,300 mg en ratones y 27,800 mg en ratas.<sup>(49)</sup>

Los efectos secundarios que se presentan con mayor frecuencia son: esofagitis erosiva, ulceración, sangrado y estenosis esofágica, acidez, dolor torácico, disnea e irritación de las cuerdas vocales.<sup>(26,50)</sup> Cuando la administración se realiza por vía intravenosa puede haber alteraciones a nivel renal y tras un uso constante puede desarrollarse osteonecrosis de los maxilares, fracturas atípicas, dolor musculoesquelético y fibrilación auricular.<sup>(1,51,52,53)</sup>

Algunos pacientes tratados con bifosfonatos han presentado reacciones de fase aguda debido a un aumento en la producción de IL-6 y TNF $\alpha$  por la activación de linfocitos T  $\gamma/\delta$  mediada por monocitos que en presencia del fármaco acumulan isopentenil difosfato y dimetil difosfato, proceso

que conlleva a manifestaciones clínicas como fiebre, mialgias y artralgias. Así mismo, se sabe que los bifosfonatos pueden causar efectos oculares adversos como: escleritis, conjuntivitis y uveítis, y con menor frecuencia blefaritis, sinequia, neuropatía óptica isquémica, hemorragia subconjuntival, e hipertensión intraocular.<sup>(54)</sup>



Fuente: Tomado y modificado de Gómez y otros.<sup>(54)</sup>

**Fig. 3-** Bifosfatos nitrogenados y sus efectos adversos oculares.

La toxicidad de la vitamina D está mediada por la hipercalcemia, sus síntomas pueden ser leves, como sed y poliuria, aunque puede llegar a provocar convulsiones, coma y muerte. Concentraciones superiores a  $375 \text{ nmol/l}^{-1}$  ( $150 \text{ mg/l}^{-1}$ ) se describen en la literatura como tóxicas.<sup>(55)</sup>

El tratamiento con bifosfonatos está contraindicado en pacientes con hipocalcemia, enfermedad gastrointestinal y disfunción renal (creatinina sérica por encima de  $200 \text{ } \mu\text{mol/L}$  o aclaramiento de creatinina por debajo de  $30 \text{ mL/min}$ ) y en pacientes embarazadas o en lactancia.<sup>(56)</sup> No se recomienda en pacientes que presenten condiciones como alergia, esofagitis, úlceras, y gastritis.<sup>(57)</sup>

## Conclusiones

Actualmente, en la práctica clínica, una forma farmacéutica a manera de comprimido engloba el efecto de colecalciferol y de alendronato sódico (bifosfonato), la cual han evidenciado tener efectos terapéuticos en el área de reumatología, ya que reduce el tiempo de resorción local de osteoclastos y osteocitos. Debido a sus efectos colaterales, su uso debe ser controlado.

## Referencias bibliográficas

1. Vidal MA, Medina C, Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2011;18(1):43-55.
2. Hinshaw WB, DeLong AF. An Evaluative History of Bisphosphonate Drugs: Dual Physiologic Effects of Pyrophosphate as Inspiration for a Novel Pharmaceutical Class. J Osteoporos. 2016;2016:e1426279. DOI: [10.1155/2016/1426279](https://doi.org/10.1155/2016/1426279)
3. Hawkins F, Jódar E, Martínez G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. REEMO. 2000;9(5):169-71.
4. DeLuca HF. History of the Discovery of vitamin D and its active metabolites. Bonekey Rep. 2014;3(479):1-8. DOI: [10.1038/bonekey.2013.213](https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213)
5. Yun H, Curtis JR, Saag K, Kilgore M, Muntner P, Smith W, *et al.* Generic alendronate use among Medicare beneficiaries: are Part D data complete? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(1):55-63. DOI: [10.1002/pds.3361](https://doi.org/10.1002/pds.3361)
6. Manzano F, Ramos J, Melguizo L, Illescas R, Ruiz C, García O. Bisphosphonate Modulation of the Gene Expression of Different Markers Involved in Osteoblast Physiology: Possible Implications in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Int J Med Sci. 2018;15(4):359-67. DOI: [10.7150/ijms.22627](https://doi.org/10.7150/ijms.22627)
7. Mendes V, Dos Santos GO, Calasans MD, Granjeiro JM, Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. Int J Oral Maxillofac surg. 2018;48(3):373-81. DOI: [10.1016/j.ijom.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.006)
8. Roddy E, Muller S, Paskins Z, Hider S L, Bucknall M B, Mallen C D. Incident acute pseudogout and prior bisphosphonate use: Matched case-control study in the UK- clinical practice research datalink. Medicine (Baltimore). 2017;96(12):e6177. PMID: [28328803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328803/)

9. Ozaras N, Rezvani A. Diffuse skeletal pain after administration of alendronate. *Indian J Pharmacol.* 2010;42(4):245-6. DOI: [10.4103/0253-7613.68435](https://doi.org/10.4103/0253-7613.68435)
10. Dieckmeyer M, Ruschke S, Rohrmeier A, Syväri J, Einspieler I, Klaus VS, *et al.*, Vertebral bone marrow fat fraction changes in postmenopausal women with breast cancer receiving combined aromatase inhibitor and bisphosphonate therapy. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2019;20:515. DOI: [10.1186/s12891-019-2916-2](https://doi.org/10.1186/s12891-019-2916-2)
11. Sheikh Z, Chen G, Jaf F A, Thévenin M, Banks K, Glogauer M, *et al.* *In Vivo* bone effects of a novel bisphosphonate -EP4a conjugate drug (C3) for reversing osteoporotic bone loss in an ovariectomized rat model. *JBMR Plus.* 2019;3(12):e10237. DOI: [10.1002/jbm4.10237](https://doi.org/10.1002/jbm4.10237)
12. Hauser M, Siegrist M, Keller I, Hofstetter W. Healing of fractures in osteoporotic bones in mice treated with bisphosphonates-A transcriptome analysis. *Bone.* 2018;(112):107-19. DOI: [10.1016/j.bone.2018.04.017](https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.04.017)
13. Shinkai I, Ohta Y. New Drugs-Reports of new drugs recently approved by the FDA. *Bioorg Med Chem.* 1996;4 (1):3-4. DOI: [10.1016/0968-0896\(96\)00042-9](https://doi.org/10.1016/0968-0896(96)00042-9)
14. Barreira E. Antirresortivos. *Ortho-tips.* 2010;6(1):63-72.
15. Machairiotis N, Ntali G, Kouroutou P, Michala L. Clinical evidence of the effect of bisphosphonates on pregnancy and the infant. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019;40(2). DOI: [10.1515/hmbci-2019-0021](https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0021)
16. Teixeira S, Branco L, Fernandes M H, Costa R J. Bipshosphonates and Cancer: A Relationship Beyond the Antiresorptive Effects. *Mini Rev Med Chem.* 2019;19(12):988-98. DOI: [10.2174/1389557519666190424163044](https://doi.org/10.2174/1389557519666190424163044)
17. Manzano-Moreno FJ, Montes-Illescas R, Melguizo-Rodriguez L, Costela-Ruiz VJ, Garcia-Martinez O, Ruiz C, *et al.* Impact of bisphosphonates on the proliferation and gene expression of human fibroblast. *Int J Med Sci.* 2019;16(12):1534-40. DOI: [10.7150/ijms.36994](https://doi.org/10.7150/ijms.36994)
18. Cortez-Franco F. Vitamina D y análogos. *Dermatol Perú.* 2014;24(1):27-33.
19. Žmitek K, Hribar M, Hristov H, Pravst I. Efficiency of vitamin D supplementation in healthy adults in associated with body mass index and baseline serum 25-hidroxyvitamin D Level. *Nutrients.* 2020;12(5). DOI: [10.3390/nu12051268](https://doi.org/10.3390/nu12051268)
20. Ukon Y, Makino T, Kodama J, Tsukazaki H, Tateiwa D, Yoshikawa H, *et al.* Molecular-Based treatment strategies for osteoporosis: a literature Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2557. DOI: [10.3390/ijms20102557](https://doi.org/10.3390/ijms20102557)

21. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, Zwart P, *et al.* Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients*. 2016;8(319):1-16. DOI: [10.3390/nu8060319](https://doi.org/10.3390/nu8060319)
22. Walash MI, Metwally ME, Eid M, EI-Shaheny RN. Validated spectrophotometric methods for determination of Alendronate sodium in tablet through nucleophilic aromatic substitution reactions. *Chem Cent J*. 2012;6(25):1-15. DOI: 10.1186/1752-153X-6-25
23. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
24. Rojas E. Osteoporosis. *Rev Med Cos Cen*. 2015;(615):477-81.
25. Binkley N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren Ö, Holick MF, Minne HW, *et al.* Alendronate/vitamin D<sub>3</sub> 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D<sub>3</sub> for osteoporosis: Results from the 24 weeks extension of a 15-week randomized, controlled trial. *Bone*. 2009;44(4):639-47. DOI: [10.1016/j.bone.2008.05.002](https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.002)
26. Aisa A, Rosas M, Reza M, Díaz E, Rodríguez FL. Tratamiento de la osteoporosis en pacientes de alto riesgo: El manejo del internista. *Acta Med*. 2013;11(3):137-44.
27. Zuluaga NA, Alfaro JM, Balthazar V, Jiménez KE, Campuzano G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011;17(5-6): 211-46.
28. Liao EY, Zhang ZL, Xia WB, Lin H, Cheng Q, Wang L, *et al.* Calcifediol (25-hydroxyvitamin D) improvement and calcium-phosphate metabolism of alendronate sodium /vitamin D<sub>3</sub> combination in Chinese women with postmenopausal osteoporosis: a post hoc efficacy analysis and safety reappraisal. *BMC Musculoskelet Discord*. 2018;19(210):1-8. DOI: [10.1186/s12891-018-2090-y](https://doi.org/10.1186/s12891-018-2090-y)
29. Straube S, Derry S, Straube C, Moore R A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007771. DOI: [10.1002/14651858.CD007771.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub2)
30. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25 (OH)<sub>2</sub> D Regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21. DOI: [10.3390/nu7043011](https://doi.org/10.3390/nu7043011)
31. Miao Z, Wang S, Wang Y, Guo L, Zhang J, Liu Y, Yang Q. A potential linking between vitamin D and adipose metabolic disorders. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2656321. DOI: [10.1155/2020/2656321](https://doi.org/10.1155/2020/2656321)
32. Chuguransky SR, Cortizo AM, McCarthy AD. Alendronate can improve bone alterations in experimental diabetes by preventing antiosteogenic, antichondrogenic, and proadipocytic

effects of AGEs son bone marrow progenitor cells. *Biomed Res Int.* 2016;1-13. DOI: [10.1155/2016/5891925](https://doi.org/10.1155/2016/5891925)

33. Papamitsou T, Yeroyannis A M, Papanastasiou A, Bakalopoulos N, Dietrich E M, Karachrysafi S, *et al.*, Biphosphonate's Effect on Tongue Mucosa: An Experimental Electron Microscopu Study. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):51.
34. Mitchell A, Watts AE, Ebetino FH, Suva LJ. Biphosphonate use in the horse: what is good and what is not? *BMC Vet Res.* 2019;15:211. DOI: [10.1186/s12917-019-1966-x](https://doi.org/10.1186/s12917-019-1966-x)
35. Berkhout J, Stone JA, Verhamme KM, Danhof M, Post TM. Disease systems analysis of bone mineral density and bone turnover markers in response to alendronate, placebo, and washout in postmenopausal women. *CPT: Pharmacometrics & Syst. Pharmacol.* 2016;5(12):656-64. DOI: [10.1002/psp4.12135](https://doi.org/10.1002/psp4.12135)
36. Koiwai H, Kamimura M, Takahashi J, Nakamura Y, Kato H. Unexpected rapid increase in bone mineral density by bisphosphonate therapy after multiple spinal fractures: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13:288. DOI: [10.1186/s13256-019-2219-0](https://doi.org/10.1186/s13256-019-2219-0)
37. Simpione G, Caldas RJ, Soares MQS, Rubira-Bullen IRF, Santos PSS. Tomographic study of Jaw bone changes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(3):e285-e290. DOI: [10.4317/jced.56265](https://doi.org/10.4317/jced.56265)
38. Zhang Y, Chen X, Tang Y, Lu Y, Guo L, Zhong D. Bioequivalence of generic alendronate sodium tablets (70 mg) to Fosamax® tablets (70 mg) in fasting, healthy volunteers: a randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2109-19. DOI: [10.2147/DDDT.S138286](https://doi.org/10.2147/DDDT.S138286)
39. Carretero M, Alendronato Sódico. *Offarm.* 2002;21(11):138-40.
40. Davis S, Martyn-ST M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A. *et al.* A systematic review and economic evaluation of biphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016;20(78):407-24. DOI: [10.3310/hta20780](https://doi.org/10.3310/hta20780)
41. Molvik H, Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2015;26(4):1251-60. DOI: [10.1007/s00198-014-3007-8](https://doi.org/10.1007/s00198-014-3007-8)
42. Meganck JA, Begun DL, McElderry JD, Swick A, Kozloff KM, Goldstein SA, *et al.* Fracture healing with alendronate treatment in the Brl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2013;56(1):204-12. DOI: [10.1016/j.bone.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.06.003)

43. Wright DH, Mols R, Brown KR, YehG C, Woolf E, Hickey L, *et al.* Bioequivalence of Alendronate and Vitamin D3 in a Combination Tablet Versus Corresponding-Dose Individual Tablets in Healthy Taiwanese Volunteers, determined using a novel plasma alendronate assay. *Current Therapeutic Res.* 2015;77:116-21. DOI: [10.1016/j.curtheres.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2015.10.001)
44. Rudnick S, Corem E, Grinberg I, Yehuda R, Margel S. Near IR fluorescent conjugated poly (ethyleneglycol) bisphosphonate nano particles for in vivo bone targeting in a young mouse model. *J Nanobiotechnol.* 2015;13(80):1-8. DOI: [10.1186/s12951-015-0126-0](https://doi.org/10.1186/s12951-015-0126-0)
45. Shin YH, Shin WC, Kim JW. Effect of Osteoporosis Medication on Fracture Healing: An Evidence Based Review. *J Bone Metab.* 2020;27(1):15-26. DOI: [10.11005/jbm.2020.27.1.15](https://doi.org/10.11005/jbm.2020.27.1.15)
46. González CA, Barahona RR. Mode of action of vitamin D3, 1- $\alpha$ -hydroxycholecalciferol (1- $\alpha$ -OH-D3) and 25-hydroxycholecalciferol (25-OH-D3) in commercial laying hens. *Rev CES Med Vet Zootec.* 2014;9(1):114-27.
47. Sang-Min J, Eun-Ae S. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):20. DOI: [10.1038/s12276-018-0038-9](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9)
48. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10(11):1656. DOI: [10.3390/nu10111656](https://doi.org/10.3390/nu10111656)
49. Peter C, Rodan GA. Preclinical safety profile of alendronate. *Int J Clin Pract.* 1999;101(Suppl):S3-S8.
50. Zullo AR, Zhang T, Lee Y, McConeghy KW, Daiello LA, Kiel DP, *et al.* Effect of Bisphosphonates on Fracture Outcomes among Frail Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2020;67(4):768-76. DOI: [10.1111/jgs.15725](https://doi.org/10.1111/jgs.15725)
51. Marozik P, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitiene M, Rudenka A, Mastaviciute A, *et al.* Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221511. DOI: [10.1371/journal.pone.0221511](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221511)
52. Chiu W Y, Yang W S, Chien J Y, Lee JJ, Tsai KS. The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196419. DOI: [10.1371/journal.pone.0196419](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196419)
53. Yu-Hung Y, Jen-Hung H, Hung-Ewn C, Yung-Kuo L, Chien-Yeh H, Yi-Jen C. Vitamin D and bisphosphonates therapies for osteoporosis are associated with different risks of atrial

fibrillation in women. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12947. DOI: [10.1097/MD.00000000000012947](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012947)

54. Gómez LG, González D. Possible ocular adverse effects attributable to bisphosphonate therapy: Two case reports. *Rev Colomb de Reumatol*. 2017;24(1):54-9. DOI: [10.1016/j.rcreue.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2017.04.001)
55. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1121-7. DOI: [10.1111/bcp.13573](https://doi.org/10.1111/bcp.13573)
56. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol*. 2017;18(Suppl 1):S3-S36. DOI: [10.1007/s10195-017-0474-7](https://doi.org/10.1007/s10195-017-0474-7)
57. Wen-Hung H, Shen-Yang L, Cheng-Hao W, Ping-Chin L. Use of Alendronate Sodium (Fosamax) to Ameliorate Osteoporosis in Renal Transplant Patients: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2012;7(11):1-8. DOI: [10.1371/journal.pone.0048481](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048481)

### **Conflicto de intereses**

Los autores del presente trabajo no tenemos conflicto de intereses con respecto a la información que se describe en el presente manuscrito.