



## Sumario

### Bisfosfonatos y reacciones adversas oculares

### Notas sobre medicamentos

- Caso de insomnio clínicamente significativo de origen medicamentoso

### Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

## Bisfosfonatos y reacciones adversas oculares

**L**OS bisfosfonatos (BF) están plenamente consolidados como los principales fármacos para el tratamiento de trastornos esqueléticos caracterizados por un aumento de la resorción ósea. Entre estos se incluyen la osteoporosis, la enfermedad de Paget, las metástasis osteolíticas, el mieloma múltiple con lesiones óseas, y diversos trastornos hereditarios infantiles [1]. Estos fármacos reducen la velocidad de recambio óseo, inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos.

Es bien conocido que los BF pueden provocar varias reacciones adversas. En este sentido, los BF orales suelen causar molestias gastrointestinales como náuseas, reflujo o esofagitis, las cuales constituyen motivos comunes para interrumpir el tratamiento. Sin embargo, un estudio de casos y controles anidado en una cohorte que comparó a pacientes expuestos a BF frente a no expuestos mostró que su uso no se asocia con un mayor riesgo de hospitalización debido a eventos gastrointestinales superiores graves, como úlcera esofágica o hemorragia [2].

Los BF intravenosos pueden causar una reacción de fase aguda mediada por citoquinas, la cual se manifiesta con febrícula, mialgias y artralgias, generalmente dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la infusión. Por lo general, los síntomas duran de dos a tres días y disminuyen en frecuencia e intensidad con las infusiones posteriores.

Con menos frecuencia, los BF intravenosos pueden asociarse con hipocalcemia leve y transitoria en pacientes con deficiencia de vitamina D. Debido a ello, si se sospecha o se detecta una deficiencia grave de vitamina D, ésta debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con BF [3].

Otros efectos adversos poco comunes, pero que motivan la interrupción del tratamiento (tanto oral como intravenoso), incluyen dolor musculoesquelético (dolor óseo, articular y/o muscular).

La osteonecrosis mandibular y la fractura atípica de fémur son reacciones adversas raras asociadas al uso de los BF. En pacientes con osteoporosis tratados con BF orales, el riesgo de osteonecrosis mandibular es de aproximadamente 1 a 6 casos por cada 10.000 personas-año [3]. Por su parte, el riesgo absoluto de la fractura atípica de fémur es de 3 a 50 casos por cada 100.000 personas-año. No obstante, este último riesgo se incrementa con el uso prolongado del fármaco, de manera que se ha descrito que puede alcanzar hasta los 100 casos por cada 100.000 personas-año superados los tres a cinco años de tratamiento [4].

### Reacciones adversas oculares

La afectación ocular asociada a los BF se describió por primera vez en la década de los 90 [5]. Estas manifestaciones clínicas pueden variar desde afecciones leves y autolimitadas, como el ojo seco, las molestias o el dolor ocular, la visión borrosa, la conjuntivitis y la episcleritis, hasta complicaciones más graves, que incluyen la inflamación orbitaria, la escleritis y la uveítis. Al respecto, un metaanálisis publicado recientemente estimó que la incidencia de los trastornos oculares en pacientes tratados con BF era del 2,7%, observándose un mayor riesgo para los BF intravenosos, especialmente con el zoledronato [6].

La incidencia de la escleritis en pacientes tratados con BF orales se ha estimado en un 0,63%, mientras que la de uveítis varía entre el 0,04% y el 0,29%. Por el contrario, cuando se utilizan BF por vía intravenosa, la incidencia de uveítis es considerablemente mayor, situándose entre el 0,8% y el 1,1% [6]. En los casos publicados se describe un amplio rango de tiempo desde el inicio del BF hasta la aparición de estos cuadros inflamatorios, que va desde menos de 24 horas hasta varios meses, siendo más corto con los BF intravenosos (1-7 días) y más prolongado con los BF orales (días a meses) [7]. El tratamiento consiste en suspender el BF y administrar corticoides tópicos para la uveítis anterior y corticoides sistémicos para la escleritis y la inflamación orbitaria.

No existe un consenso sobre la reexposición a los BF tras un episodio de inflamación ocular. Se han publicado casos de recurrencia y otros que no la presentaron al volver a administrar el mismo BF [8,9]. Algunos autores han propuesto la reintroducción del BF en combinación con colirios de corticoides, con buena tolerancia y sin recurrencia de las manifestaciones oculares [10].

El mecanismo por el que los BF pueden producir estos trastornos oculares no se conoce con exactitud. Uno de los mecanismos propuestos sugiere que los BF y sus metabolitos podrían secretarse en la película lagrimal, lo que provocaría la irritación de la membrana mucosa. Esta irritación podría desencadenar la liberación de citocinas proinflamatorias y activar las células T gamma-delta, dando lugar a la inflamación ocular. Otra hipótesis sugiere que los BF podrían estimular la producción de anticuerpos, lo que daría lugar al depósito de inmunocomplejos en los tejidos uveales y a la consiguiente respuesta inflamatoria [6].

Recientemente se ha publicado un estudio que evalúa el riesgo de glaucoma con los BF. Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo con un análisis de casos y controles anidado realizado utilizando la base de datos estadounidense PharMetrics Plus entre 2008 y 2018, que evaluó a una cohorte inicial de 208.111 pacientes con osteoporosis. Sus resultados mostraron un mayor riesgo de desarrollar glaucoma agudo por cierre angular entre los expuestos a BF frente a los no expuestos (IRRa= 1,78; IC95% 1,05-3,01). De manera específica, el risedronato fue el BF que presentó mayor riesgo (IRRa= 2,12; IC95% 1,17-3,87). Por el contrario, no se halló asociación entre el uso de BF y el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto [11].

Además, se han publicado dos casos de cierre angular y aumento de la presión intraocular asociados a BF. El primer caso describe a una paciente que desarrolló uveítis anterior bilateral y cierre angular secundario a las 7 semanas de iniciar alendronato semanal para tratamiento de esclerodermia y síndrome antifosfolípido [12]. El segundo caso corresponde a una paciente que también desarrolló uveítis anterior grave con un aumento secundario de la presión intraocular dentro de las 48 horas posteriores a la infusión de zoledronato para la osteoporosis [13].

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se han recibido 17 casos de sospecha de reacciones adversas oculares asociadas a los BF, las cuales se describen en la tabla 1.

Conclusiones:

- Los BF, tanto por vía oral como intravenosa, pueden provocar procesos inflamatorios oculares tales como uveítis, escleritis e inflamación orbitaria. Entre ellos, el zoledronato es el fármaco que se asocia con mayor frecuencia a este tipo de reacciones adversas.
- El inicio de los cuadros inflamatorios es más rápido con los BF intravenosos (entre 1 y 7 días) que, con los orales, cuya aparición puede demorarse desde días hasta varios meses.
- En una cohorte de pacientes con osteoporosis, el uso de BF se asoció con un mayor riesgo de desarrollar glaucoma agudo por cierre angular, particularmente con el risedronato.
- A pesar de la baja incidencia de estas complicaciones oculares, el elevado consumo de BF a nivel global subraya la importancia de reconocer y notificar dichos efectos adversos.

Tabla 1. Reacciones adversas oculares asociadas a los bisfosfonatos recibidas en la Unidad de Farmacovigilancia.

| Bisfosfonato | Reacción adversa ocular | Nº de casos |
|--------------|-------------------------|-------------|
| Alendronato  | Alteración visual       | 4           |
|              | Dolor ocular            | 2           |
|              | Conjuntivitis           | 1           |
|              | Queratitis              | 1           |
|              | Ojo seco                | 1           |
|              | Edema perorbitario      | 1           |
|              | Visión borrosa          | 1           |
| Risedronato  | Escleritis              | 1           |
|              | Dolor ocular            | 1           |
| Zoledronato  | Inflamación ocular      | 1           |
|              | Edema palpebral         | 2           |
| Zoledronato  | Dolor ocular            | 1           |
| Ibandronato  | Conjuntivitis           | 1           |

Referencias:

1. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(6):1052-1062. <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>
2. Ghirardi A, Scotti L, Zambon A, et al. BEST Investigators. Risk of severe upper gastrointestinal complications among oral bisphosphonate users. PLoS One 2013;8:e73159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073159>
3. Billington E, Aghajafari F, Skulsky E, Kline GA. Bisphosphonates. BMJ. 2024;386:e076898 <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076898>
4. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014 Jan;29(1):1-23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1998>
5. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. Am J Ophthalmol. 1994;118(2):220-224. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72902-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72902-2)
6. Tseng TW, Yu CY, Huang CJ, et al. Bisphosphonate-Associated Ocular Adverse Events with an Emphasis on Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ocul Immunol Inflamm. 2026 Jan;34(1):76-92. <https://doi.org/10.1080/09273948.2025.2594657>
7. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database. J Bone Mineral Res. 2013;28(3):455-463. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1783>
8. Samalia P, Sims J, Niederer R. Drug-induced ocular inflammation. N Z Med J. 2020;133(1527):83-94
9. Patel DV, Horne A, Mihov B, Stewart A, Reid IR, McGhee CN. The effects of re-challenge in patients with a history of acute anterior uveitis following intravenous zoledronate. Calcif Tissue Int. 2015;97(1):58-61. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0015-4>
10. Lu LM, Wilkinson VMT, Niederer RL. Drug-Induced Uveitis: Patterns, Pathogenesis and Clinical Implications. Clin Optom (Auckl). 2025 Jun 24;17:141-161. <https://doi.org/10.2147/opto.s492202>
11. He B, Etminan M, Darwich R, Eadie B. Risk of glaucoma with bisphosphonate use in patients with osteoporosis: a case-control study. Eye (Lond). 2025;39(6):1160-1164. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03574-4>
12. Thng ZX, Li ZK, Gan NY. Bisphosphonate-induced bilateral anterior uveitis and choroidal effusions with secondary angle closure. Retin Cases Brief Rep. 2021;15(5):552-555 <https://doi.org/10.1097/icb.0000000000000850>
13. Khan A, Lascaratos G, Rane-Malcolm T, Sanders R. A rare case of zoledronate infusion complication leading to glaucoma filtration surgery. Clin Ophthalmol. 2011;5:1147-9. <https://doi.org/10.2147/oph.s22429>

# Notas sobre medicamentos

## Caso de insomnio clínicamente significativo de origen medicamentoso

**E**N la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso grave de insomnio de probable origen medicamentoso.

### Caso

Hombre de 59 años entre cuyos antecedentes personales presenta varios factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipidemia. Además, fumador con un índice acumulado aproximado de 20 paquetes-año. Último ingreso por infarto cerebral en ganglios basales izquierdos de etiología lacunar, tras el cual se indica necesidad de suspender hábito tabáquico y se instaura tratamiento farmacológico para optimizar control de factores de riesgo cardiovascular.

Tratamiento actual: omeprazol 20 mg c/24h; ácido acetilsalicílico 100 mg c/24h; losartán 25 mg c/24h y atorvastatina/ezetimiba 80/10 mg c/24h.

El paciente solicita consulta indelible con su médico de Atención Primaria porque presenta cuadro de insomnio de 5 días de evolución. Refiere que tarda unas 6h en conciliar el sueño y, posteriormente, presenta pesadillas intensas. Comenta que siempre había dormido bien, incluso 10-12h diarias.

No presenta ningún desencadenante claro para la clínica súbita de insomnio y únicamente a destacar, como antecedente reciente, el diagnóstico de accidente cerebrovascular por el cual ha iniciado tratamiento farmacológico. Después de revisar la totalidad de medicación prescrita, se pone el cuadro en contexto de inicio reciente de atorvastatina/ezetimiba. Se decide suspender el medicamento, que es sustituido por pravastatina 40mg c/24h y ezetimiba 10 mg c/24h. Tras ello, resolución de la clínica.

### Comentario

El insomnio es uno de los síntomas de consulta en el médico más frecuentes. Los pacientes con insomnio tienen síntomas diurnos y, además de la falta de sueño, suelen presentar de manera asociada fatiga, astenia y alteraciones del humor como irritabilidad, disforia o estado de ánimo deprimido [1].

El denominado insomnio de corto plazo o agudo, cuyos síntomas suelen durar <1 mes (aunque los criterios diagnósticos

formales admiten síntomas de hasta 3 meses de duración [2]), suele ser consecuencia de estrés psicológico o fisiológico y es habitual que los pacientes identifiquen el desencadenante inmediato del cuadro.

La etiología del insomnio habitualmente se conceptualiza como una combinación de factores predisponentes, desencadenantes (acontecimientos vitales o eventos médicos que puedan haber sido relevantes en el momento de iniciarse el insomnio) y perpetuantes que varían con el tiempo. Nunca debe olvidarse realizar una evaluación de la medicación, ya que ciertos fármacos pueden causar insomnio al estimular los centros de excitación o provocar otros efectos a nivel del sistema nervioso central (por ejemplo, estimulantes, glucocorticoides, algunos antidepresivos) [3]. Así, el uso de fármacos que pueden alterar el sueño se ha asociado con un mayor riesgo de insomnio a nivel poblacional [4] y sin embargo, a menudo, se suele olvidar el origen farmacológico como factor contribuyente.

En la ficha técnica de atorvastatina/ezetimiba se incluye dentro del apartado "4.8 Reacciones adversas" la posibilidad de que atorvastatina pueda producir pesadillas e insomnio, como reacciones adversas poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100). Este tipo de reacción, sin embargo, no se describe para ezetimiba [5].

En relación a la asociación entre trastornos del sueño y estatinas, algo a destacar es que son limitados los estudios en esta área (tanto ensayos clínicos aleatorizados como estudios de tipo observacional) y la mayoría de información procede del reporte de casos, en lugar de literatura rigurosa revisada por pares [6].

Algunos autores han planteado la posibilidad de que aquellas estatinas con estructuras más lipofílicas (ejemplos: atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina o pitavastatina) podrían presentar un mayor tránsito a través de la barrera hematoencefálica [7] y que la presencia de estatinas en líquido cefalorraquídeo podría dar lugar a cambios psicológicos asociados al uso de estos fármacos [8]. Con todo, es necesario realizar más estudios para evaluar si las estatinas con mayor lipofilia podrían tener estos efectos indeseables en determinados tipos de pacientes vulnerables.

### Conclusiones

El insomnio se incluye entre los síntomas por los que más frecuentemente se consulta al médico en la edad adulta. Múltiples factores influyen en la capacidad para conciliar y mantener el sueño. Entre ellos, debe valorarse la posibilidad que algún fármaco incluido en el tratamiento habitual de los pacientes pueda guardar relación con la sintomatología.

### Ideas clave:

- En el diagnóstico diferencial de los cuadros de alteración del sueño debe valorarse la medicación que estén tomando los pacientes, ya que ciertos fármacos se han asociado con insomnio y/o con provocar efectos de estimulación a nivel del sistema nervioso central, pudiendo provocar trastornos del sueño.
- En la ficha técnica de diferentes estatinas se incluye la probabilidad de aparición de insomnio asociado al tratamiento con dichos fármacos.
- Es importante recordar notificar aquellas reacciones adversas que sean de relevancia clínica para el/la paciente que las experimenta, aunque sean conocidas, como en el caso descrito en el cual el paciente presentaba un cuadro de insomnio de 5 días de evolución.

### Referencias

1. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005;28(11):1457-1464. doi:10.1093/sleep/28.11.1457
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, text revision, American Academy of Sleep Medicine, 2023
3. Winkelman, JW. Overview of the treatment of insomnia in adults (Última actualización del documento 2 de diciembre de 2025 - Revisión de la literatura hasta noviembre 2025). En UpToDate®, Benca, R; Eichler, AF (Ed), Wolters Kluwer.
4. Do D. Trends in the use of medications with insomnia side effects and the implications for insomnia among US adults. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13075. doi:10.1111/jsr.13075
5. Ficha técnica de atorvastatina/ezetimiba. Disponible en CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>)
6. Swiger KJ, Manalac RJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Martin SS. Statins, mood, sleep, and physical function: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(12):1413-1422. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1758-y>
7. Botti RE, Triscari J, Pan HY, Zayat J. Concentrations of pravastatin and lovastatin in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(3):256-261. <https://doi.org/10.1097/00002826-199106000-00010>
8. Locatelli S, Lütjohann D, Schmidt HH, Otto C, Beisiegel U, von Bergmann K. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol*. 2002;59(2):213-216. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.2.213>

# Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

**S** EÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en: [PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://prac.europa.eu/prac/recommendations-on-safety-signals/)

|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cefazolina – Síndrome de Kounis</b>                                                | Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con cefazolina. El síndrome de Kounis consiste en síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad; se asocia a la constricción de las arterias coronarias y puede provocar un infarto de miocardio. |
| <b>Galantamina – pesadillas</b>                                                       | Se ha descrito como una reacción adversa poco frecuente.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Doxorubicina liposomal pegilada – Microangiopatía trombótica limitada al riñón</b> | Se ha descrito como una reacción adversa de frecuencia no conocida.                                                                                                                                                                                                                                          |

## Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAM GRAVES*</li> <li>• RAM DESCONOCIDAS</li> <li>• RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</li> <li>• RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>¿Cuándo se notifica?</b>                                         | En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>¿Cómo notificar?</b>                                             | <p>Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A través del apartado "Alertas" de Osabide Global <a href="#">Notificaciones RAM a través de Osabide Global</a></li> <li>• A través del <a href="#">formulario</a> de notificación en la intranet de Osakidetza</li> <li>• A través del formulario electrónico de la web de la <a href="#">AEMPS</a></li> </ul> <p>Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A través del formulario electrónico de la web de la <a href="#">AEMPS</a></li> </ul> |
|                                                                     | <p>Ciudadanía A través del formulario electrónico de la web de la <a href="#">AEMPS</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

## Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



[farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)

Comité Editorial:  
Jon Iñaki Betolaza  
Iñigo Aizpurua,  
Jesús Fernández de Mendiola  
Montserrat García  
Rita Nogueiras

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de farmacia