

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE GINECO – OBSTETRICIA.**

**PROTOCOLO DE GUIA DE PRACTICA CLINICA BASADA EN EVIDENCIA
PARA LA DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROMOCION III.**

**TEMA:
GUIA DE PRÁCTICA CLINICA PARA EL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO NO HORMONAL DE LA OSTEOPOROSIS
POSTMENOPAUSICA.**

**AUTOR:
DR. DIEGO FERNANDO GARCES JARRIN.**

**DIRECTOR DE METODOLOGIA:
Dr. Edison Chaves**

Quito, 2011

Dedicatoria

A mi Madre y a mi Padre por ser el ejemplo de fortaleza y dedicación y por su apoyo durante mis estudios profesionales durante todos estos años.

A mi esposa Cecilia por ser la compañera ideal y estar aconsejándome y dándome aliento en los momentos difíciles.

Dr. Diego Garcés J.

Agradecimientos

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y en especial al personal de la Facultad de Medicina por ser los creadores y quienes dirigen el Postgrado de Ginecología y Obstetricia.

A todos los Docentes que forman parte del Postgrado de Ginecología y Obstetricia que están ubicados en todos las casa de Salud por las que hemos rotado, gracias por sus conocimientos y enseñanzas.

A mis compañeros de promoción por estar junto a mí y por haberme brindado su amistad ya que junto a ellos atravesé buenos y malos momentos que me hicieron crecer como persona y en mi vida profesional.

NIVELES DE EVIDENCIA y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Niveles de evidencia de acuerdo a las recomendaciones del Centro de Medicina basada en la evidencia de Oxford.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

Guía de Práctica Clínica de Tratamiento Farmacológico No Hormonal para la Osteoporosis Postmenopáusic

**COORDINADOR Y
DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Edison Chaves.

Médico Especialista en Ginecología y
Obstetricia
Profesor de la Pontificia Universidad Católica
del Ecuador.

Autor

Dr. Diego Garcés Jarrín.

Médico Postgrado de Ginecología y
Obstetricia de la Universidad Católica del
Ecuador.

Declaración de Conflictos de Interés

El Autor declara tener conocimiento del código de Ética Médica y por lo tanto que para la realización de esta Guía de Práctica Clínica no tiene ningún conflicto de interés con empresas farmacéuticas ya que no dispone de ningún empleo como consultante para alguna compañía farmacéutica y los resultados obtenidos en esta guía de practica servirán para el mejor manejo de este importante grupo de población ya que se aportara un valioso instrumento que junto con nuestra experiencia profesional nos ayudara a tomar la decisión más acertada para resolver los problemas que se nos presentan en la práctica médica diaria.

Además declaro que no dispongo de ningún tipo de financiación de Programas educativos.

Dr. Diego Garcés Jarrín.

Médico Postgrado de Ginecología y Obstetricia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Tel 2533-100 - 092943389

E-mail: diegogmed@yahoo.es

Preguntas a responder

1. ¿Cuál es la edad promedio de inicio de la menopausia en nuestro país?
2. ¿Qué es Osteoporosis y como la define la OMS?
3. ¿Es posible traspolar los datos internacionales a nuestra población para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis?
4. ¿Cuál es el grupo étnico en mayor riesgo de presentar osteoporosis y fractura osteoporótica?
5. ¿Cuál es la prevalencia de osteoporosis en los diferentes grupos etarios?
6. ¿Cuál es la incidencia de fractura osteoporótica en la población ecuatoriana?
7. ¿Cuáles son los criterios de riesgo de fractura en la mujer postmenopáusicas?
8. ¿Cuál es la edad ideal para iniciar el tratamiento preventivo de la osteoporosis?
9. ¿Qué efectos tienen la edad de la paciente postmenopáusicas en el tratamiento de la osteoporosis?
10. ¿Qué medidas farmacológicas son eficaces para la prevención y tratamiento de la osteoporosis?
11. ¿Cuáles son beneficios de la terapia farmacológica no hormonal?
12. ¿Cuáles son los efectos indeseables o secundarios terapia farmacológica no hormonal?
13. ¿Cuáles son las contraindicaciones del tratamiento farmacológico no hormonal para la osteoporosis?
14. ¿Existe una relación entre el incremento de la densidad mineral ósea y la disminución de la fractura vertebral osteoporótica?
15. ¿Existe una relación entre el incremento de la densidad mineral ósea y la disminución de la fractura osteoporótica a nivel de cadera?
16. ¿Existe una diferencia entre el manejo preventivo de las fracturas vertebrales como No Vertebrales (Cadera, radio)?
17. ¿Existe una diferencia entre el tratamiento de las fracturas vertebrales como No Vertebrales (Cadera, radio)?
18. ¿Existe una eficacia diferente entre los distintos bifosfonatos en cuanto a la prevención y/o tratamiento de las fracturas osteoporóticas?
19. ¿Cuánto tiempo es útil la administración del tratamiento farmacológico no hormonal para la prevención y/o tratamiento de la fractura osteoporótica?
20. ¿Cuál es la utilidad de la terapia combinada para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas?
21. ¿Qué impacto tiene el antecedente de fractura en el tratamiento farmacológico no hormonal?
22. ¿Es costo efectivo el tratamiento farmacológico no hormonal para la osteoporosis?
23. ¿Qué efecto tiene la adherencia de la paciente en la efectividad del tratamiento?
24. ¿Qué medicamento no hormonal es indicado como de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas?
25. ¿Cuáles medicamentos son considerados de segunda línea?
26. ¿Qué evidencia tiene la calcitonina para el tratamiento osteoporótico?
27. ¿Son eficaces los SERMs como el Raloxifeno para la Osteoporosis?
28. ¿Es eficaz el Ranelato de estroncio para incrementar la matriz ósea?
29. ¿Cuál es el papel de la vitamina K en el tratamiento?
30. ¿Sirve la administración de Fluoruro?
31. ¿Que evidencia de efectividad existe para el tratamiento con vitamina D?
32. ¿Es efectivo el tratamiento con Calcio para la prevención de la osteoporosis?
33. ¿Cuál es el costo de tratamiento en nuestro país comparando marcas comerciales?

Resumen de las Recomendaciones

Es posible traspolar resultados epidemiológicos internacionales a la población ecuatoriana.	C
La etnia blanca seguida de la etnia amarilla, tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis	A
La prevalencia media a través de las edades es mayor en columna lumbar y menor en cuello de fémur u otras localizaciones.	C
Los antecedentes personales y/o familiares de fractura, la edad, la raza blanca, el bajo peso, los antecedentes de caídas, la no utilización actual de estrógenos y una mala condición física son factores que se asocian de manera consistente al riesgo de fractura.	B
El tabaquismo, el alcohol, la cafeína, la baja ingesta de calcio y vitamina D son factores de riesgo que se asocian de manera menos consistente al riesgo de fractura.	B
La DMO baja, antecedente de fractura osteoporótica, edad e historia familiar de fracturas son los mejores predictores de fractura de fragilidad en mujeres postmenopáusicas.	A
Los factores de riesgo para fractura osteoporótica no deben ser considerados independientes uno del otro, son aditivos y deben ser considerados en el contexto de la edad del paciente.	A
Aquellas personas con otras condiciones o medicaciones asociadas a riesgo de osteoporosis deben ser evaluadas para otros factores de riesgo.	D
Las escalas de predicción del riesgo de disminución de DMO, fracturas y caídas podrían ser útiles en la selección de pacientes con un mayor riesgo, una vez validadas donde vayan a ser aplicadas.	B
La edad de las mujeres con osteoporosis tiene una relación directa con el tratamiento antiresortivo, evidenciado en indicadores como la incidencia de fracturas o el NNT.	B
Los grupos de edad mayores son beneficiados con tratamiento antiresortivo de una manera similar a los grupos considerados jóvenes.	B
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Calcitonina, Raloxifeno, previenen fracturas vertebrales, con buena evidencia	A
Alendronato, Risedronato, Zoledronato previenen las fracturas no vertebrales	A
Alendronato, Risedronato, Zoledronato previenen fracturas de cadera, con buen nivel de evidencia para los dos primeros y nivel mediano para el último	A.
Alendronato, Risedronato y Raloxifeno han demostrado eficacia antifractura precoz	B
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Raloxifeno y Vitamina D disminuyen las fracturas osteoporóticas en grupos de alto riesgo.	A
Alendronato, Risedronato, Vitamina D disminuye el riesgo de fracturas osteoporóticas en grupos de alto riesgo de caídas.	A
Alendronato y Risedronato disminuyen las fracturas osteoporóticas en grupos riesgo intermedio.	A
Raloxifeno previene fracturas vertebrales en grupos de bajo riesgo	A
Zoledronato reduce fracturas no vertebrales en grupos de bajo riesgo	B
Alendronato no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en grupos de bajo riesgo y más bien podrían aumentar el riesgo de fractura.	A
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato y Raloxifeno están aprobados para prevención de fracturas osteoporóticas.	A
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Raloxifeno y calcitonina están aprobados para tratamiento de fracturas osteoporóticas.	A

Zoledronato proveería una eficacia anti fractura vertebral mayor que Alendronato, Ibandronato y Risedronato.	A
Ranelato de estroncio disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales (incluidas las de muñeca).	A
Raloxifeno disminuye fracturas vertebrales pero no demostró eficacia en fracturas no vertebrales, disminuye el cáncer de seno y aumenta el riesgo de eventos trombóticos.	A
Calcitonina disminuye fracturas vertebrales (+/- evidencia) pero no tiene efecto en fracturas no vertebrales.	B
Calcitonina tiene buena evidencia de utilidad en fracturas vertebrales recurrentes.	B
Calcio no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera sin embargo la baja adherencia podría determinar este resultado.	A
Vitamina D estándar (D2 o D3) no disminuye el riesgo de fractura osteoporótica	A
Los análogos de la vitamina D como calcitriol son efectivos en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, aunque incrementan el riesgo de hipercalcemia.	A
La combinación de calcio + vitamina D no ha demostrado efectividad clara para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas a pesar de incrementos en la DMO	A
Flúor no disminuye las fracturas vertebrales y no está indicado en prevención de las mismas.	B
Las estrategias para encontrar casos de alto riesgo (al menos 1 criterio mayor o 2 menores) están recomendadas y la medición de la DMO con DXA central a edad de 65 años está indicada.	A
Los pacientes deben ser monitorizados usando DXA central en los años 1 y 2 después de haber iniciado la terapia.	A
Una pérdida de estatura mayor a 2 cm en un año o una pérdida total mayor a 4 cm debe ser evaluada por radiografía toraco lumbar con el fin de determinar la presencia de fracturas vertebrales.	D
Una relación entre marcadores óseos después del tratamiento y la reducción del riesgo de fractura no ha sido establecida	B
Los marcadores de remodelado óseo todavía no deben ser usados para el manejo clínico de rutina, pero pueden ser usados para evaluar el riesgo en pacientes ancianos, evaluar respuesta a terapia antiresortiva como los bifosfonatos o estrógenos e identificar pacientes con alto remodelado.	B
A lo largo de estudios randomizados no hay diferencias para eventos cardiacos entre bifosfonatos, calcio, vitamina D, calcitonina y placebo.	A
No hay datos que describan la asociación entre bifosfonatos y otros agentes en el desarrollo de osteonecrosis.	B
La fibrilación auricular y la osteonecrosis mandibular reportadas con Zoledronato no son estadísticamente significativas y se asocian con pacientes que presentan ciertas comorbilidades.	A
Raloxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo y eventos cardiacos.	A
En columna lumbar existe una relación lineal inversa significativa entre DMO y fracturas	A
En cadera No existe una relación significativa entre el aumento de la DMO y fracturas	A
Para la prevención de la pérdida de masa ósea Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato y Raloxifeno han demostrado ser eficaces	A
Los bifosfonatos no han demostrado superioridad para la prevención de fracturas vertebrales comparados con calcitonina, calcio o Raloxifeno.	A
Alendronato y Risedronato disminuyen las fracturas osteoporóticas en grupos riesgo intermedio.	A
Raloxifeno previene fracturas vertebrales en grupos de bajo riesgo	A

Zoledronato reduce fracturas no vertebrales en grupos de bajo riesgo	B
Alendronato no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en grupos de bajo riesgo y más bien podrían aumentar el riesgo de fractura.	A
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Raloxifeno y calcitonina están aprobados para tratamiento de fracturas osteoporóticas.	A
Dentro de los bifosfonatos no se ha demostrado superioridad para la prevención de fracturas con ningún agente.	A
Los bifosfonatos no han demostrado superioridad para la prevención de fracturas vertebrales comparados con calcitonina, calcio o Raloxifeno.	A
Zoledronato proveería una eficacia anti fractura vertebral mayor que Alendronato, Ibandronato y Risedronato.	A
Descontinuar Alendronato después de 5 años No parece aumentar el riesgo significativo de fractura. Sin embargo mujeres con alto riesgo de fractura vertebral clínica pueden beneficiarse con una extensión a 5 años.	A
Tratamientos largos con Alendronato, Risedronato, Raloxifeno resultan en largos efectos en la DMO de columna lumbar. Este no es el caso de vitamina D, calcitonina o calcio.	B
La duración óptima del tratamiento de mujeres con osteoporosis postmenopáusia aun sigue siendo incierta.	B
La identificación del tratamiento óptimo a largo plazo debería ser el objeto de futuras investigaciones y hasta que esto sea clarificado, debe ser asumido que el manejo a largo plazo es requerido.	B
Hasta que no existan más pruebas, la posibilidad de sumar efectos secundarios, así como el aumento de coste del tratamiento desaconsejan el uso de las combinaciones de fármacos para la prevención o tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia.	A
El antecedente de fractura determina una menor costo efectividad del tratamiento contra la osteoporosis y un mayor impacto en la reducción de fracturas	A
Una fractura de fragilidad previa incrementa el riesgo para una siguiente fractura no solo en el sitio mismo de la fractura sino también en otros sitios.	A
Raloxifeno es costo efectivo entre pacientes con bajo riesgo de fractura y entre 50-60 años, y para los 70-80 años lo son Alendronato y Risedronato.	A
Cuando un riesgo doble es asumido Alendronato y Risedronato son considerados costo efectivos en todas las edades.	A
Si se estima un cuádruple riesgo de fractura Teriparatide es considerada costo efectiva en todas las edades.	A
El costo efectividad de Raloxifeno depende de la inclusión de beneficios de salud derivados de la reducción de la incidencia de cáncer de seno.	A
Para pacientes sin fractura Alendronato predomina sobre Risedronato, Raloxifeno y Ranelato.	
Alendronato para mujeres postmenopáusicas con un valor T mejores que -2.5 DS y sin historia de fracturas clínicas u otra DMO, independiente de los factores de riesgo para fractura NO es costo efectivo.	B
Risedronato, Ranelato, Raloxifeno son costo efectivas solamente para pacientes en alto riesgo de fractura debido a que tienen un costo más alto que Alendronato, pero no son más eficaces.	A
Evidencia para adherencia (10 estudios observacionales) y persistencia (12 estudios observacionales) con Alendronato, Risedronato, Calcitonina, Calcio, Raloxifeno, Vitamina D vieron que ambas son pobres en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.	B
Las causas de abandono en estudios observacionales son: efectos secundarios, ausencia de síntomas de base, comorbilidades, etnia, estatus socio económico y regímenes de dosificación.	B
Pacientes con mayor adherencia al tratamiento mejoran la DMO y disminuyen el riesgo de fractura.	A
Tratamientos espaciados y sencillos mejoran la adherencia y persistencia al tratamiento de la osteoporosis.	B.
Los bifosfonatos son considerados como la terapia preventiva de primera línea en mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea:	A

Los bifosfonatos son la primera línea de tratamiento para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, especialmente aquellas con fracturas vertebrales pre existentes:	A.
Bifosfonatos son la primera línea de tratamiento en pacientes que requieren terapia con corticoides en forma prolongada:	A
La calcitonina nasal o parenteral es un tratamiento de primera línea para el dolor asociado con fracturas vertebrales agudas	A.
La calcitonina nasal es considerada tratamiento de segunda línea para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis	B
La calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral pero es considerada un tratamiento de segunda línea para las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.	B
Calcitonina nasal o parenteral es tratamiento de primera línea en el dolor asociado con fracturas vertebrales agudas y puede ser usada en fracturas vertebrales recurrentes	A
Calcitonina no reduce el riesgo de fractura no vertebral.	B
Debido a su perfil de seguridad, la calcitonina nasal puede ser considerada para su uso en mujeres premenopáusicas no embarazadas con osteoporosis	D
Raloxifeno es eficaz en disminuir el riesgo de fractura vertebral y reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres con receptores de estrógenos positivos, por lo que se recomienda su uso especialmente en mujeres con riesgo de cáncer de seno.	A
Raloxifeno disminuye las fracturas vertebrales en grupos de bajo riesgo de fractura y en la mayoría de grupos de riesgo con eficacia precoz demostrada.	A
Raloxifeno no es útil para prevenir las fracturas no vertebrales.	A
Raloxifeno presenta un aumento de la incidencia de trombosis venosa y no debe administrarse en mujeres con riesgo elevado para esta patología.	A
Raloxifeno es terapia de primera línea en la prevención de pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con baja densidad ósea y también para tratamiento.	A
Hay evidencia con nivel de plata para Ranelato de Estroncio en reducción de fracturas (vertebrales y no vertebrales en menor medida) en mujeres postmenopáusicas con o sin osteoporosis.	A
Ranelato de Estroncio significativamente reduce el riesgo de fractura de cadera en grupos de alto riesgo.	A
Ranelato de Estroncio demuestra significativa eficacia antifractura vertebral en mujeres postmenopáusicas jóvenes entre 50-65 años con severa osteoporosis.	A
Vitamina K actualmente no es recomendada para la prevención de la osteoporosis postmenopáusicas.	B
Vitamina K actualmente no es recomendada para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis	B
El flúor incrementa la DMO pero no previene la fractura osteoporótica, y no está aprobado por la FDA	A
Fluoruro no es recomendado para su uso en mujeres premenopáusicas	D
La fluoración del agua no es una medida recomendable en la prevención de la osteoporosis y el riesgo de fractura.	C
Vitamina D estándar (D2 o D3) no disminuye el riesgo de fractura osteoporótica	A
Los análogos de la vitamina D como calcitriol son efectivos en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, aunque incrementan el riesgo de hipercalcemia.	A
La combinación de calcio + vitamina D no ha demostrado efectividad clara para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas a pesar de incrementos en la DMO y está indicada en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura	A

Las siguientes dosis diarias de ingesta de Vitamina D recomendadas son:

Mujeres de 19 a 50 años	400 UI/d	A
Mujeres sobre 50 años	800 UI/d	A

Calcio no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera sin embargo la baja adherencia podría determinar este resultado. A

Las siguientes dosis diarias de ingesta de calcio recomendadas son:

Mujeres de 19 a 50 años	1000mg/d	A
Mujeres sobre 50 años	1500mg/d	A

No hay datos concluyentes sobre qué tipo de preparado es más efectivo (carbonato, citrato o gluconato). A

Los suplementos de calcio incrementan el riesgo de cálculos renales B

Alcance y Objetivos

General

- Elaborar las recomendaciones disponibles mediante la evidencia científica en una guía de práctica clínica adaptada a nuestro medio para así unificar los criterios de actuación frente a los temas de tratamiento no hormonal en mujeres menopaúsicas.

Específicos

- Determinar la efectividad de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis.
- Confirmar la seguridad de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis.
- Determinar la efectividad de los suplementos vitamínicos (Vitamina D, Calcio) en el tratamiento de la osteoporosis.
- Establecer la relación entre incremento de la DMO (Densidad Mineral Ósea) y disminución de Fractura.
- Establecer que tratamientos no hormonales serán considerados como de primera línea.
- Señalar cuál es la edad ideal para iniciar el tratamiento antiresortivo.
- Concluir el tiempo ideal de tratamiento para la osteoporosis postmenopáusica.

Metodología y Criterios de Evaluación de la Evidencia



Para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica de Tratamiento Farmacológico No hormonal para la Osteoporosis Postmenopáusica, como primer paso se elaboró las preguntas clínicas a responder, posteriormente se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura médica mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito.

Se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas, meta análisis y guías de práctica clínica sobre el tema a investigar en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE,
- CENTRAL,
- POPLINE,
- EMBASE,
- THE COCHRANE LIBRARY,
- LILACS
- THE SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN)
- NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE
- NATIONAL ELECTRONIC LIBRARY FOR HEALTH
- CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION INFOBASE
- CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION DATABASES
- INDICE MEDICO ESPAÑOL
- BEST EVIDENCE
- CLINICAL EVIDENCE
- TRIP DATABASE
- DYNAMED
- ÍNDICE BIBLIOGRAFICO ESPAÑOL EN CIENCIAS DE LA SALUD
- CINHALI
- GUÍAS EN CASTELLANO DE FISTERRA

Se identificó ensayos controlados aleatorios en mujeres Postmenopáusicas, se recopiló información limitando solamente a estudios realizados en seres humanos en idioma inglés y español a partir del año 2005 hasta el año 2009 para obtener evidencia actualizada.

Para cada uno de los apartados se diseñó estrategias de búsqueda que permitan localizar los estudios más convincentes teniendo en cuenta los estudios para intervenciones ligadas a factores de riesgo y tratamiento.

Los **términos Mesh** utilizados para la búsqueda fueron:

- Zoledronic Acid
- Ibandronic Acid
- Strontium Ranelate
- Raloxifene
- Alendronate
- Risedronic Acid
- Vitamin D
- Vitamin K
- Calcium
- Osteoporosis
- Postmenopausal

CRITERIOS DE SELECCION

Los tipos estudio son randomizados, controlados, aleatorizados, con cegamiento, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica que evalúan los métodos no hormonales para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

TIPO DE PARTICIPANTES:

En esta revisión se incluirán a mujeres en etapa de menopausia que no reciban ningún tipo de tratamiento hormonal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Ensayos clínicos aleatorios y controlados, doble ciego, en mujeres menopausicas, con enmascaramiento, análisis de intención a tratar sin pérdida mayor del 10% del total del grupo de estudio

Pacientes que no tengan otra patología en el momento del estudio

Ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúan el incremento de la densidad mineral ósea y la disminución de fractura osteoporótica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluirán estudios no aleatorizados, sin cegamiento, caso-control, estudios experimentales, editoriales, revisiones, prospectivos, resultados de ensayos clínicos publicados más de un vez.

Identificación de la Evidencia

Mediante Revisiones sistemáticas de la literatura identificamos y evaluamos los datos para conocer su sesgo y aplicabilidad, su capacidad para dar Respuesta a nuestras preguntas para obtener conclusiones y recomendaciones.

Los ensayos se evaluaron considerando la calidad metodológica y si son apropiados para su inclusión de acuerdo con los criterios de selección establecidos. Sin considerar los resultados. El encubrimiento de la asignación se clasifico como:

- A.- Adecuado
- B.- Incierto
- C.- Inadecuado
- D.- No utilizado

Cada resultado informado recibió un puntaje de calidad en función a las perdidas del seguimiento y del cegamiento de la evaluación del resultado conforme a los siguientes criterios:

Seguimiento:

- a.- Menos del 3% de los participantes excluidos del tratamiento
- b.- 3% - 9,9%
- c.- más del 10%

Cegamiento:

- a.- Doble cegamiento
- b.- Simple cegamiento
- c.- Sin cegamiento

Los resultados se presentaran como riesgos relativos (RR) y la diferencia de riesgos (DR). Se calculara el número necesario a tratar ($NNT=1/DR$) y para cada medida se dará intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se identificaron los aspectos en los que no existan pruebas firmes para elaborar una recomendación, en estos casos se articulan las recomendaciones con un método de consenso, las recomendaciones basadas en juicios o experiencia tienen un sesgo de interés personal, si se trabaja con opiniones hemos de acordar la manera en la que se recaban y evalúan dichas opiniones.

Tipos de medidas de resultado

Efectividad antifractura, incremento de la masa ósea, aceptabilidad, continuidad, efectos secundarios.

Gradación de la evidencia

La calidad de estudios será evaluada de acuerdo al centro de medicina basada en evidencia de Oxford.

Antecedentes

La osteoporosis postmenopáusicas, un desorden metabólico que guarda relación directa con los cambios endocrinos que se establecen a partir de la menopausia, observa un incremento sostenido y preocupante de su prevalencia en prácticamente todos los grupos humanos que envejecen. En la evolución y el establecimiento de la osteoporosis tienen participación importante los denominados factores de riesgo, de los cuales, algunos considerados como modificables, merecen atención desde etapas tempranas de la vida de la mujer, debiendo considerarse para el diagnóstico y aun para su tratamiento.

El término osteoporosis que etimológica y literalmente se entiende como “porosidad ósea”, sirve para designar una deficiencia de tejido óseo por unidad de volumen de hueso o como lo conceptúa Albright en 1948, una situación con “poco hueso calcificado en el hueso”. La deficiencia solo se refiere solo a la función estructural.

La descripción típica señala dos variedades: osteoporosis primaria (senil y postmenopáusicas) y secundaria (a otros desordenes o drogas).

En 1994 la OMS adoptó una definición de osteoporosis como “una enfermedad sistemática del esqueleto, caracterizada por una baja de masa ósea y cambios microestructurales del tejido óseo, con el consecuente incremento en la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad al riesgo de fractura”. Aunque se han encontrado 57 definiciones diferentes de osteoporosis entre las que se encuentran las de International Osteoporosis Foundation y North American Osteoporosis Foundation; la de la OMS sigue teniendo aceptación universal.

La osteoporosis etiológicamente se clasifica en tipo I y II de acuerdo a varios factores:

Tipo I se presenta entre 50-75 años, es de alto recambio, se debe a falta de estímulo estrogénico, establece una relación mujer-varón de 6 a 1, involucra el hueso trabecular y sus fracturas son principalmente vertebrales.

Tipo II presenta sobre los 75 años, con bajo recambio, debida a deficiencia crónica de ingesta de calcio, con relación mujeres varón 2 a 1, involucrando hueso trabecular y cortical y sus fracturas son de fémur, humero y pelvis.

Posiblemente hasta la mitad del siglo pasado los cambios resultantes de la osteoporosis: variaciones en la postura neutral y disminución de la estatura que determinaban la figura de una viuda noble, eran considerados resultado inevitable del envejecimiento. En la actualidad la osteoporosis aunque tiene un cuadro clínico escaso, contempla pérdida de estatura, dolor de espalda agudo o crónico, encorvamiento dorsal, fracturas óseas; su mecanismo fisiopatogénico implica deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con reducción de la masa ósea expresada a través de la disminución de la densidad mineral ósea.

La osteoporosis induce aumento del riesgo de fractura, limitación del movimiento y capacidad para cuidar de sí mismo, dependencia de terceras personas, menor calidad de vida y aumento de la mortalidad, con incremento entonces de la vulnerabilidad del sujeto.

Epidemiología.-

La osteoporosis es un problema global cuyo significado se incrementa conforme envejece la población, afecta a ambos sexos y todas las razas, si bien en diferente grado.

En USA se han calculado 20 millones de afectados con 1.5 millones de fracturas y un gasto aproximado de 14 billones de dólares en tratamientos relacionados.

En España existen un 35% de mujeres españolas mayores de 50 años afectadas, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años. La incidencia anual de fractura de fémur en mujeres de edad superior a 50 años es de 3 por 1000.

Edad.-

Diversos estudios han determinado una pérdida de masa ósea para la media de la población de 0.3 a 0.5% por año a partir de los 35 años y de 2 a 5 % en el caso de las mujeres en los 4 a 6 años inmediatos posteriores a la menopausia, con estabilización posterior.

Los estudios de Looker señalan un comportamiento diferencial entre columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF). En cuello de fémur se ha visto una pérdida casi lineal desde los 20 años similar entre varones y mujeres y sin la pérdida acelerada por la disminución estrogénica en la postmenopausia evidenciada en columna lumbar.

Rochester señaló una prevalencia de osteoporosis en poblaciones blancas no hispanas de 8% para personas de 50-59 años, 30% entre 60-69 años, 60% entre 70-79 años y 82% para más de 80 años.

La literatura señala que las fracturas de cadera pueden relacionarse con osteoporosis hasta el 90%. Un estudio realizado en Loja concluyó que hasta un 47% del total de las fracturas atendidas podría relacionarse con osteoporosis. Esto sumado al hecho de que cerca del 20% de las mujeres tenga una edad mayor a la media de aparición de la menopausia establecida en 46+-4.8 años.

De acuerdo al INEC el Ecuador tuvo una incidencia de fractura de fémur para grupos mayores a 45 años de 54.7 y 82.7 por cien mil mujeres; y 208.5 en grupos mayores de 65 años.

Raza.-

La masa ósea es generalmente menor entre los caucásicos y asiáticos, que entre otros grupos étnicos; con diferencias variables entre caucásicos vs hispanos de cerca de un 25% a solo un 17%.

En el reciente estudio latinoamericano de prevalencia de fracturas vertebrales (LAVOS) la prevalencia alcanzó 17% en Argentina, 14.8% en Brasil, 12.1% en Puerto Rico, 17.8% en Colombia y 19.5% en México.

De acuerdo con el censo 2001 por auto denominación, la población ecuatoriana se identifica con el grupo étnico mestizo en un 78%, indígena 7% y blanco 10%.

Los reportes de Naranjo y Jervis no señalan para la población femenina de Quito diferencias con los valores de referencias internacionales de densidad mineral ósea, siendo aplicables entonces los mismos criterios diagnósticos y epidemiológicos, lo que parece permitir la traspolación de resultados epidemiológicos.

Pico de masa ósea.-

El pico de masa ósea es la mayor cantidad acumulada de tejido óseo al final de la maduración esquelética y se consolida de manera continua en la juventud, siendo más tarde un predictor de riesgo de fractura osteoporótica. Los determinantes son el factor genético, las diferenciales raciales, estado hormonal y actividad física, factores nutricionales.

El peso al nacer y la ganancia de peso en la infancia son factores importantes para el PMO que se alcanza en las mujeres cerca del final de la pubertad.

El PMO se alcanza al final de la segunda década en el esqueleto superior y en el inferior varía desde los 17 a 18 años y se ha reportado hasta los 35 años.

4. Factores de riesgo

Se ha demostrado que numerosos factores se asocian con un riesgo elevado de fracturas vertebrales o de fémur, siendo estos factores de origen óseo (relacionados con la resistencia ósea) o extraóseo (relacionados con riesgo de caídas o traumatismo); existiendo una relación consistente entre descenso de la densidad mineral ósea (DMO) y riesgo de fractura.

Se están estudiando activamente factores genéticos asociados a riesgo de fractura y hay varios polimorfismos genéticos asociados de forma moderada a valores disminuidos de DMO. El sobrepeso es un factor protector de padecer osteoporosis y del riesgo de fracturas. También se asocia con osteoporosis y riesgo de fractura un gran número de enfermedades. Entre estas, bien

por su alta prevalencia, o por el alto riesgo de osteoporosis asociada, tienen especial relevancia en la mujer postmenopáusica el hiperparatiroidismo primario y el tratamiento con corticoides.

Un comité de expertos de la OMS en 1994 emitió la recomendación de que el riesgo de fractura se tornaba no aceptable y requería de intervención proactiva cuando la densidad ósea era menor a -2.5DS.

La mortalidad luego de una fractura por osteoporosis es muy alta y varía dependiendo de la edad a la cual se presenta. En el primer año luego de una fractura de cadera el RR de mortalidad varía de 2.0 a 10.

Recientes estudios sugieren una mortalidad asociada a fracturas vertebrales, principalmente asociada con comorbilidades directas. Dos estudios han reportado un riesgo de mortalidad de 1.66 (1.51-1.80)

5. Evaluación diagnóstica

Todo caso de osteoporosis debe ser sometido a anamnesis, exploración física y analítica básica que excluya otra patología subyacente.

El diagnóstico puede ser documentado por la pérdida de la masa ósea, por demostración de alteraciones microestructurales a través de la biopsia o también por marcadores bioquímicos de metabolismo mineral óseo.

El diagnóstico de osteoporosis se establece con la realización de una densitometría ósea, siendo el método más utilizado la absorciometría radiológica de doble energía (DXA), validado como predictor del riesgo de fractura y aceptado por convención como patrón oro.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una definición basada en el valor del T score inferior a - 2.5 desviaciones estándar. Aunque también se incluyen los diagnósticos de osteopenia con T score entre -1.0 y -2.5 DS o la osteoporosis severa cuando existen fracturas de bajo impacto. Las zonas de medición más habituales son la columna lumbar y el cuello de fémur.

Otras técnicas de medición de la densidad ósea, como ultrasonidos, tomografía axial computarizada o radiología digitalizada han obtenido valores predictivos similares de riesgo de fractura si bien su uso está más limitado o por razones técnicas, por peor reproducibilidad o por menor experiencia clínica.

En general la predicción de riesgo de fractura de determinada región esquelética mejora al medirla directamente. Por cada desviación estándar de descenso de la densidad ósea, por diferentes técnicas, el riesgo relativo asociado de fractura oscila entre 1,3 y 3,9. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, especialmente los de resorción, en pacientes ancianos, se asocian a incremento de riesgo relativo de fractura, para diversos marcadores, de entre 1,39 y 2,3.

Dado el coeficiente de variabilidad de las exploraciones DXA en columna lumbar y en cuello de fémur, parece razonable realizar las mediciones cada dos años.

Los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo encuentran su mayor utilidad en la investigación de la dinámica de los fenómenos del recambio óseo, permitiendo predecir la evolución de la enfermedad y su respuesta a la terapia.

6. Cribado de osteoporosis.

La estrategia más recomendable es la búsqueda selectiva de casos. Con ella se pueden detectar casos en los que el médico puede aplicar los diferentes algoritmos de intervención. La confirmación diagnóstica se establecerá por la presencia de fracturas o, en su ausencia, por técnicas densitométricas. No se recomienda el cribado poblacional por no estar demostrada su relación costo efectividad.

7. Intervenciones no farmacológicas.

Como medidas poblacionales, son aplicables los consejos generales de promoción de la salud. Tanto en población general como en sujetos de riesgo, mujeres postmenopáusicas en este caso, es aconsejable un aumento de la actividad física, el cese del hábito tabáquico y el aumento en la ingestión de calcio. Los programas de intervención combinada sobre varios factores de riesgo de caída en ancianos han demostrado eficacia, por lo que disminuyen el factor aleatorio fundamental de fractura.

8. Intervenciones farmacológicas.

Las mujeres cercanas a la menopausia, con factores de riesgo y valores densitométricos en el intervalo definido anteriormente como osteopenia, en ausencia de fractura, son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo.

Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado eficacia tan sólo en ensayos clínicos con tratamientos prolongados, en general de al menos dos a tres años. El médico y la paciente deben ser conscientes de la dudosa o nula utilidad de pautas inferiores a dicho período. Se debe asegurar la adherencia al tratamiento mediante el establecimiento de una buena relación médico-paciente y una explicación detallada del tratamiento a seguir.

La eficacia de los diferentes fármacos entre sí es difícil de establecer, dado que existen pocos estudios aleatorizados que comparen frente a frente diversas alternativas, o los datos no son comparables por las diferencias de población estudiada, diseño, intervención y mediciones. Por tanto no se pueden jerarquizar los fármacos en función de la magnitud de su efecto y las decisiones sobre el uso de uno de ellos se deben basar en los datos de eficacia, el objetivo terapéutico deseado, la tolerabilidad, los efectos asociados positivos o negativos, la comodidad y pauta de administración y la opinión informada de la paciente.

Para el tratamiento de la osteoporosis se dispone de varios agentes terapéuticos, estos van desde el calcio mas vitamina D, que han demostrado un efecto benéfico para la prevención, antiresortivos como los bifosfonatos de segunda y aun de tercera generación, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, agentes anabólicos u osteoformadores y Ranelato de estroncio que ha demostrado simultáneamente propiedades antiresortivas y osteoformadoras.

Un adecuado estilo de vida y el ejercicio físico regular complementan una adecuada y efectiva terapia para la osteoporosis.

La adherencia a los tratamientos para osteoporosis continua siendo pobre, por lo que los esfuerzos están encaminados a mejorar el cumplimiento. Para el efecto se han investigado y están disponibles preparados semanales y mensuales por vía oral, y trimestrales y aun anuales a administrarse por vía parenteral.

8.8. Combinaciones de fármacos.

Diversos estudios randomizados han analizado la eficacia de combinaciones de fármacos sobre la DMO, demostrando, en general, un efecto aditivo pero sin demostrar mejoría en la eficacia antifractura de los fármacos individuales. Por ello, hasta que no existan más pruebas, la posibilidad de sumar efectos secundarios así como el aumento de coste del tratamiento desaconsejan el uso de las combinaciones de fármacos. Una excepción general a esta regla, ya mencionada, sería la adición de calcio y, en determinadas poblaciones de riesgo, vitamina D, a los diversos fármacos.

9. Consideraciones sobre el coste-efectividad del tratamiento

La relación entre el coste del tratamiento y sus beneficios en salud debe considerarse siempre a la hora de hacer recomendaciones. Esto es especialmente importante en tratamientos preventivos o crónicos donde la evaluación del coste del tratamiento, el coste de los efectos adversos o de la no-adherencia, tienen un impacto claro en los resultados esperados en condiciones de práctica clínica habitual a la hora de evitar eventos futuros.

10. Algoritmos de decisión clínica

Se han desarrollado los siguientes algoritmos sobre problemas clínicos en los que se realizan recomendaciones explícitas: 1) Paciente con fractura vertebral, 2) Paciente con osteoporosis, sin fracturas, 3) Paciente con fractura no vertebral.

A las pacientes que consultan sobre riesgo de osteoporosis/agrupación de factores de riesgo se les debe realizar una densitometría y, caso de tener osteoporosis, aplicar el algoritmo 2. A las pacientes ancianas frágiles, sin fracturas, se les debe aplicar un programa combinado de prevención de caídas y en caso de diagnosticar osteoporosis por densitometría, las traslada al algoritmo 3 (fractura no vertebral).

En todos los casos debe asegurarse una ingesta adecuada de calcio (incluyendo suplementos si fuera necesario), y administrarse vitamina D en las mujeres con riesgo de deficiencia (ancianas, baja exposición solar, dietas inadecuadas).

En los algoritmos desarrollados los tratamientos se ordenan en función de ser primera o segunda opción (en una ocasión, tercera). En los fármacos se hace mención del grupo farmacológico y del principio o principios activos, citándolos por orden alfabético, sin que ello indique orden de preferencia.

11.- Efectos adversos del tratamiento

Efectos gastrointestinales

Los eventos adversos del tracto gastrointestinal superior (GI) asociados con los bifosfonatos como náusea, vómito, dolor epigástrico y dispepsia han sido reportados tempranamente en el tratamiento de la osteoporosis. Estos eventos adversos son debidos a la irritación de la mucosa del tracto GI superior causada por los bifosfonatos. Algunos casos de esofagitis con erosión o ulceraciones asociadas al uso de Alendronato fueron reportadas en la vigilancia post marketing.

En esta vigilancia se vio que las más severas esofagitis ocurría en los pacientes que ingerían la tableta con poca o ninguna cantidad de agua, se acostaban luego de la ingesta o tenían síntomas pre existentes.

Las recomendaciones para reducir el riesgo de esofagitis incluyen tragar Alendronato con 180 a 240ml de agua al levantarse en la mañana, permanecer parado al menos 30 minutos después de la ingesta y discontinuar la droga si aparecen los síntomas.

Estas instrucciones acerca de la correcta dosificación de los bifosfonatos orales vienen incluidas en la etiqueta de las drogas y presumiblemente contribuyen a la disminución evidente de los reportes de efectos adversos

Bauer y colaboradores investigaron la seguridad del Alendronato en el tracto GI superior en el estudio FIT, donde las paciente recibían 5 o 10 mg diarios de Alendronato a 3.8 años. La incidencia total de eventos adversos en tracto GI superior fue similar entre Alendronato y placebo (47.5% vs 46.2%).

La incidencia de eventos gastroduodenales serios (perforaciones, úlceras y sangrado) fueron del 1.6% vs 1.9% comparando Alendronato vs placebo.

La incidencia de molestias GI no específicas del tracto superior como dolor abdominal, dispepsia, náusea y vomito fue similar entre los dos grupos

Eventos esofágicos ocurrieron en 10% de pacientes con Alendronato vs 9.4% con placebo

Esofagitis no asociada a reflujo tuvo mayor tendencia a ocurrir con Alendronato 0.7% que con placebo 0.4%, aunque no fue estadísticamente significativa.

El uso de Alendronato no fue asociado con un incremento significativo de eventos GI superiores en pacientes con mayor riesgo de estos eventos (mujeres >75 años, con enfermedad GI superior o uso de aines)

Cryer et al encontraron que Alendronato semanal usado concomitantemente con aines no incrementa los eventos GI superiores a 3 meses. En un estudio multicéntrico, randomizado,

doble ciego realizado por Greenspan et al,⁷ se encontró un 11% de eventos GI en el grupo de Alendronato vs 13% en grupo placebo, mientras que el abandono por estos hechos fue 3% vs 1% respectivamente. Se concluyó que las diferencias no fueron significativas entre los grupos. ⁶

El estudio multicéntrico de Eisman et al⁸ que incluyó pacientes de Europa, las Américas, África y Asia; concluyó que Alendronato semanal tiene un perfil similar de tolerabilidad similar al placebo.

Cryer and Bauer revisaron la evidencia originada de estudios animales y de laboratorio, estudios epidemiológicos, estudios endoscópicos y estudios randomizados-controlados; encontrando que la evidencia sugiere pequeño o ningún incremento en el riesgo de eventos GI si los bifosfonatos son administrados correctamente. Además se vio que Risedronato e Ibandronato tienen una tolerabilidad GI similar al Alendronato. ⁹

La evidencia actual debería tranquilizar a los médicos y a los pacientes en el hecho de que el uso de bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis no incrementa la probabilidad de eventos GI superiores en cuanto los pacientes se apeguen a las recomendaciones de una correcta administración.

Toxicidad renal

Con el uso de bifosfonatos intravenosos para el tratamiento de hipercalcemia maligna se reportaron 12 casos de falla renal. Un posible mecanismo de toxicidad renal fue considerado por la gran afinidad de los bifosfonatos por metales iónicos (incluido calcio) y su tendencia a formar complejos solubles e insolubles y agregados iónicos. Sin embargo la literatura reciente no apoya esta teoría por lo que el mecanismo de toxicidad renal permanece desconocido ¹².

Algunos casos de toxicidad renal fueron reportados con los nuevos bifosfonatos intravenosos (Zoledronato) pero no con Ibandronato, usados en pacientes con enfermedad maligna. Los patrones de nefrotoxicidad incluyen necrosis tubular aguda y glomeruloesclerosis focal. Probablemente esta toxicidad se deba a factores preexistentes como enfermedad renal crónica, mieloma múltiple, hipercalcemia, hipertensión, diabetes mellitus, edad avanzada, quimioterapia o tratamiento previo con bifosfonatos.

Además la toxicidad puede ser incrementada por altas dosis, periodos cortos de infusión IV o intervalos entre dosis menores a los recomendados. Incluso la dosis total en un tratamiento a largo plazo puede jugar un rol acumulativo.

No hay evidencia hasta ahora que los bifosfonatos orales, tal como son usados para el tratamiento de la osteoporosis, estén asociados con una toxicidad renal significativa. Sin embargo esto puede ser una subestimación debido a que muchos estudios de seguridad y eficacia de los bifosfonatos excluyen pacientes con severa disfunción renal.

Por lo tanto, basados en la recomendación de la FDA de usar bifosfonatos con precaución en pacientes con clearance de creatinina menores de 30 ml/minuto, los médicos probablemente no traten pacientes con alteración renal.

La función renal declina con la edad avanzada. Usando una fórmula llamada Cockcroft-Gault (C-G) se encontró que 24% de las mujeres entre 20 y 80 años con osteoporosis tienen un compromiso renal importante (clearance <35ml/min), que se incrementa a 54% en mujeres >80 años. Para las mujeres con osteopenia la prevalencia fue de 37%. Por lo tanto una sustancial proporción de candidatas para tratamiento de osteopenia u osteoporosis tienen un compromiso de la función renal importante.

Risedronato probó ser seguro para el tratamiento de osteoporosis en pacientes con función renal comprometida en un estudio (23).

Los bifosfonatos orales no están asociados con nefrotoxicidad significativa, sin embargo puede haber excepciones a esta regla.

La medición del clearance de creatinina es esencial para la evaluación de la función renal en personas mayores con osteoporosis no solamente al inicio sino durante el tratamiento con bifosfonatos.

Eventos oculares adversos

El mayor efecto adverso ocular relacionado a los bifosfonatos es la conjuntivitis no específica, que usualmente mejora sin una terapia específica a pesar de continuar con el tratamiento con bifosfonatos.

Raramente, el tratamiento con aines en gotas es requerido. Pocos casos de efectos oculares como edema palpebral, neuritis óptica o retrobulbar, edema periorbital, parálisis de nervios craneales y ptosis han sido reportados.

Uveítis y escleritis son los más serios efectos oculares relacionados a los bifosfonatos y requieren la discontinuación del tratamiento. Algunos de estos casos se pueden reportar como propios del tratamiento anti-resortivo, debido a los criterios de la OMS Causality Guide of Suspected Adverse Reactions.

Fraunfelder et al después de revisar los efectos oculares inflamatorios (escleritis y uveítis) causados por pamidronato, remarco que la escleritis se asocia a una reacción de fase aguda; por lo tanto la inflamación ocular puede representar una manifestación local de una reacción sistémica a la droga. También se han reportado casos de escleritis y uveítis con Zoledronato y Alendronato.

French y Margo determinó a los 6 meses los nuevos casos diagnosticados de uveítis y escleritis en pacientes en tratamiento con Alendronato semanal. Hubo 7.9 nuevos casos x 10.000 individuos con un nuevo bifosfonato distribuido. El riesgo relativo para uveítis y escleritis para 6 meses fue 1.23 (0.85-1.79) comparado con los no expuestos, que demuestra una diferencia no estadísticamente significativa. En este estudio cerca del 43% de los casos que se presentaron tuvieron una enfermedad o condición sistémica asociada a uveítis escleritis.

Los efectos oculares serios parecen ser raros y fueron observados de 1 a 146 días (media 45 días) después del inicio del tratamiento, estos efectos tienden a ocurrir tempranamente con los bifosfonatos intravenosos comparados con los bifosfonatos orales.

En un estudio observacional realizado por Aurich-Barrera realizado en 13643 pacientes se encontró solo 19 casos de problemas oculares.

La reacción adversa ocular más común relacionada a los bifosfonatos es la conjuntivitis no específica que usualmente es autolimitada. La frecuencia de inflamación ocular severa es generalmente pequeña y no significativamente incrementada en los usuarios de bifosfonatos vs los no usuarios.

Las enfermedades asociadas a uveítis y escleritis son: espondilitis anquilosante, síndrome Behcet, psoriasis, síndrome de Reiter, enfermedad inflamatoria intestinal, policondritis, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoidea, Lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis y sífilis.

Es posible entonces que en algunos casos la uveítis y escleritis se deban a enfermedades sistémicas o a algunas drogas como rifabutin, trimetropin sulfá, dietilcarbamazina, metipranolol y cidovir; usadas concomitantemente con bifosfonatos.

Respuestas de fase aguda

Los bifosfonatos intravenosos nitrogenados son conocidos por causar eventos adversos parecidos a respuestas de fase aguda. Clínicamente la reacción sistémica es caracterizada por

fiebre, algunas veces con rigor, y síntomas gripales como fatiga, malestar, mialgia, artralgia y dolor óseo.

La respuesta de fase aguda es dosis dependiente, ocurre mayormente luego de la primera infusión y es raro que se presente en infusiones posteriores. La reacción de fase aguda es máximamente expresada 28-36 horas luego de la administración y suele calmarse a los 2-3 días.

Fiebre, malestar y mialgia han sido reportados en 30-35% de pacientes en la dosis inicial de bifosfonatos como Zoledronato e Ibandronato.

Una reacción pequeña a moderada puede ocurrir con la dosis inicial de bifosfonatos orales semanales o mensuales, siendo esto más frecuente que con las formulaciones diarias. Este tipo de reacción no ha sido observada con bifosfonatos que no contienen nitrógeno.

La reacción de fase aguda es mediada por interleucina6, FNT y otra citoquinas proinflamatorias, es usualmente benigna, autolimitada y puede ser tratada con antipiréticos.

Hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario

Los bifosfonatos nitrogenados son potentes inhibidores de la resorción osteoclástica. Como resultado de este efecto, 6 semanas después de iniciado el tratamiento, el calcio sérico y el fosforo disminuyen y la hormona paratiroidea (PTH) se incrementa. La calciuria y la fosfaturia también disminuyen.

La PTH incrementada antagoniza el efecto de los bifosfonatos en el hueso y conserva calcio por incremento de la reabsorción tubular renal y por estímulo renal al producir 1,25 dihidroxivitamina D. Por lo tanto bajo condiciones normales, los bifosfonatos inducen hipocalcemia que usualmente mengua a pesar del tratamiento continuado.

La hipocalcemia sintomática parece ser poco común después del tratamiento oral de bifosfonatos y usualmente ocurre semanas después de iniciado el tratamiento.

Los más potentes bifosfonatos intravenosos pueden causar hipocalcemia sintomática con mayor frecuencia que los bifosfonatos orales. La hipocalcemia sintomática y la hipomagnesemia ocurren en 8% de los pacientes.

Los factores de riesgo para hipocalcemia severa inducida por bifosfonatos son: hipoparatiroidismo preexistente, disfunción paratiroidea durante tiroidectomía en un paciente recibiendo terapia crónica con bifosfonatos, deficiencia de vitamina D y falla renal.

El hiperparatiroidismo secundario puede ser evitado o atenuado por la administración adecuada de suplementos de vitamina D y Calcio.

Dolor musculo esquelético

Una alerta de la FDA de enero del 2008 dice lo siguiente: hay la posibilidad de incapacidad ósea severa intermitente, dolor y/o dolor musculoesquelético en pacientes que toman bifosfonatos.

Este dolor puede ocurrir dentro de días, meses o años de iniciado el tratamiento con bifosfonatos. Algunos pacientes han reportado completo alivio de los síntomas después de discontinuar el tratamiento, pero otros han reportado resolución lenta o incompleta.

Entre 1995 y 2002 la FDA recibió reportes de dolor óseo, muscular y articular desarrollado en 112 mujeres y 4 hombres que iniciaron tratamiento con Alendronato. Este dolor fue descrito como severo e incapacitante. Las dosis de Alendronato fueron 5mg/d (4%), 10mg/d (74%), 20 a 35mg/d (4%) and 70mg/semana (18%). El inicio del dolor inicio vario entre un par de días hasta 52 meses (media 14 días). Así mismo la FDA recibió reportes con Risedronato

Bock et al estudiaron la ocurrencia de estos eventos en pacientes tratados con Alendronato o Risedronato, dentro de las primeras 48 horas. Ningún paciente tratado con Alendronato 10mg/d

o Risedronato 5mg/d experimento dolor. En contraste 20% de pacientes tratados con Alendronato semanal y 25% con Risedronato semanal experimentaron estos eventos.

Se sugirió entonces que el pretratamiento con bifosfonatos orales diarios puede desensibilizar a los pacientes contra estos eventos musculoesqueléticos.

La base patológica de estos eventos asociados a los bifosfonatos permanece indeterminada en la mayoría de los casos, aunque se ha asociado en pocos casos al recambio óseo y a la severa deficiencia de vitamina D.

Osteonecrosis mandibular

En el 2002 la FDA recibió reportes de algunos pacientes tratados con Zoledronato quienes desarrollaron osteonecrosis de la mandíbula (ONJ). En el siguiente año Marx reporto una serie de 36 pacientes con ONJ que fueron tratados con pamidronato o Zoledronato. Un segundo reporte en el 2004 por Ruggiero et al incluyo 63 pacientes con ONJ, de quienes 56 recibieron bifosfonatos intravenosos para cáncer y 7 fueron tratados con bifosfonatos orales para osteoporosis

En el reporte de Bamias et al entre 252 pacientes con varias neoplasias tratadas con bifosfonatos, solo 17 desarrollaron ONJ. La incidencia de ONJ se incrementa con el tiempo de exposición a la droga desde 1.5% entre pacientes tratados por 4-12 meses, a 7.7% para tratamiento de 37-48 meses.

La asociación de ONJ con bifosfonatos es discutida en un reporte de la task force of the American Society for Bone and Mineral Research, quien define la ONJ como la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial que no sanó dentro de ocho semanas después de la identificación por un proveedor de cuidado de salud

El número total de casos reportados de bifosfonatos asociados a ONJ en pacientes con osteoporosis o enfermedad de Paget fue 64 (57 casos para osteoporosis y 7 casos con Paget)

El riesgo de ONJ asociado a tratamiento para osteoporosis fue estimado entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/año, sin embargo la verdadera incidencia puede ser mas alta. El riesgo de ONJ en pacientes tratados con cáncer con altas dosis de bifosfonatos intravenosos puede ser en el rango de 1-10 por 100 pacientes (dependiendo de la duración del tratamiento)

La incidencia de ONJ en la población general o en pacientes no tratados con osteoporosis es desconocida. Entre 368 casos reportados de bifosfonatos asociados a ONJ, la enfermedad afecto la mandíbula en 65%, el maxilar en 26% y en ambos sitios en 9% de casos. Un tercio de los casos fueron dolorosos. 60% de los casos ocurrieron después de una extracción dental o cirugía oral y el resto espontáneamente. Los factores de riesgo específicos de ONJ incluyen radioterapia de cabeza y cuello (resultante en la llamada osteoradionecrosis), enfermedad periodontal, procedimientos dentales que involucren cirugía ósea, regiones dentales descubiertas y trauma. Riesgo adicional en pacientes de cáncer incluyen neoplasias, quimioterapia, corticoides e infección regional o sistémica. Insuficiencia vascular debida a trombosis causada por coagulopatías ha sido asociada con ONJ.

Los factores de riesgo relacionados a las drogas incluyen la potencia particular de los bifosfonatos, los bifosfonatos intravenosos más potentes que los orales y la más larga duración de la terapia.

Pacientes con historia de enfermedad dental como enfermedad periodontal y absceso dental, tienen 7 veces mayor riesgo de desarrollar ONJ. Diabetes, cigarrillo, alcohol y pobre higiene son verdaderos factores de riesgo para ONJ.

Las potenciales medidas preventivas para ONJ relacionada a los bifosfonatos incluyen: a) rutina clínica de exanimación dental antes de iniciar tratamiento y si es posible suspender la terapia con bifosfonatos hasta que termine el tratamiento dental b) discontinuar bifosfonatos orales en

pacientes asintomáticos antes de cualquier procedimiento quirúrgico dental y c) tratamientos específicos para pacientes con diagnósticos establecidos de ONJ.

El riesgo de desarrollar ONJ asociado con bifosfonatos orales parece incrementarse cuando la duración de la terapia excede los tres años. Este marco de tiempo puede ser acortado en la presencia de ciertas comorbilidades, como uso crónico de corticoides.

Marx et al encontró que el serotipo 1 del telopeptido CTX está relacionado con el riesgo de ONJ. Los pacientes con valores de CTX menores de 100pg/ml tuvieron alto riesgo para ONJ, pacientes con valores entre 100pg/ml y 150pg/ml tuvieron riesgo moderado y aquellos con valores sobre 150 tuvieron mínimo riesgo. Por lo tanto se sugiere descontinuar el tratamiento y permitir que el remodelado óseo se recupere como se indica en valores sobre 150pg/ml.

Un considerable conjunto de literatura de ONJ asociado a los bifosfonatos ha sido acumulada consistente principalmente en caso-reportes o series de casos-reportes y revisiones. Eliminando la publicidad extensa todavía permanece la controversia acerca de los bifosfonatos como factores causantes de ONJ.

En pacientes de cáncer y tratados con bifosfonatos orales, la causa de ONJ es incierta debido a la coexistencia de algunos factores confusos. En pacientes con osteoporosis tratados con bifosfonatos orales, ONJ es rara y el escepticismo de la relación entre bifosfonatos orales y ONJ ha sido expresado.

El mecanismo por el cual se produce la ONJ permanece incierto, pero Ardine et al reporto altos niveles de PTH comparados con controles sin ONJ y se sugiere los altos niveles de PTH como causal.

Fibrilación auricular

La primera indicación que el bifosfonato intravenoso Zoledronato puede causar fibrilación auricular viene del estudio HORIZON. Pacientes que recibieron la droga tuvieron una alta frecuencia de episodios de fibrilación auricular comparado con los pacientes tratados con placebo, sin embargo la frecuencia de todos los casos no fue diferente entre los dos grupos.

Algunos casos de fibrilación auricular fueron necesarios su admisión a un hospital. Después de estos hallazgos los autores del estudio analizaron retrospectivamente los datos de la ocurrencia de fibrilación auricular durante el tratamiento oral con Alendronato. El análisis mostro un incremento en la frecuencia en pacientes tratados con Alendronato comparado con aquellos tratados con placebo (RR 1.51 0.97-2.40), sin embargo la diferencia no fue significativa (p=0.07).

El estudio Horizon no demostró diferencias significativas de fibrilación auricular entre pacientes con Zoledronato y placebo. Un análisis de datos con Risedronato no mostro ninguna diferencia en frecuencia de fibrilación auricular entre pacientes tratados con la droga y placebo.

Dos recientes estudios caso control investigaron pacientes con fibrilación auricular en pacientes tratados con bifosfonatos comparados con pacientes sin fibrilación auricular (control). En el estudio americano, 719 mujeres con FA vs 966 sin FA. En el grupo con FA 6.5% fueron tratadas con Alendronato vs 4.1% sin FA. El riesgo de FA fue 1.86 (1.09-3.15).

En contraste un estudio danés encontró que los bifosfonatos no incrementan el riesgo de FA, en vista de 3.2% vs 2.9% para el control. El RR fue 0.95 (0.84-1.07).

El hecho de que en dos estudios solo la frecuencia de casos severos y no de todos los casos de FA fueron incrementados por los bifosfonatos puede indicar que estos agravan la FA en pacientes predispuestos a este padecimiento por otras causas. Por lo tanto hasta que la relación

sea establecida, los clínicos deben tener precauciones en prescribir bifosfonatos a pacientes con historia de fibrilación auricular o que estén predispuestos a desarrollarla.

Se debe mencionar que en noviembre del 2008 la FDA anuncio que una revisión de los estudios clínicos mostro una relación no clara entre bifosfonatos y FA (seria o no seria) y la FDA medwatch recomendó la que los proveedores de salud no deben alterar sus prescripciones para bifosfonatos y que los pacientes no deberían interrumpir su medicación.

Fracturas atípicas de la diáfisis femoral

En el 2005 Odivina et al reporto 9 pacientes en tratamiento a largo plazo con Alendronato que sufrieron inusuales fracturas no espinales, de baja energía. Las biopsias óseas en estas pacientes mostraron excesiva supresión del remodelado óseo. 3 pacientes similares fueron reportados por Visekruna et al. Estos autores especularon que estos pacientes pueden tener osteoclastos genéticamente susceptibles a la sobrepresión por bifosfonatos.

Goh et al en un estudio caso control identifico retrospectivamente 13 casos de fractura subtrocanterica en pacientes con tratamiento con Alendronato a largo plazo, de los cuales 5 tuvieron dolor como pródromo a la fractura por algunos meses.

En otro estudio retrospectivo caso control 70 pacientes fueron identificados. Alendronato tuvo un riesgo significativo para estos patrones de fractura (odds ratio 139.3 19 – 939.4) con $p < 0.001$. Kewk et al reportaron 17 casos en pacientes con Alendronato.

La pregunta de si las fracturas subtrocantericas de baja energía o de tallo proximal femoral son más frecuentes con Alendronato u otro bifosfonato entre usuarios comparado con los no usuarios no puede ser respondida al momento actual con certeza.

Estudios prospectivos o corte seccional que incluyan un buen número de pacientes se necesitan para resolver este dilema. Las fracturas subtrocantericas o de fémur proximal no son comúnmente encontradas en pacientes con osteoporosis no tratada.

En un estudio finlandés se describieron fracturas de baja energía entre 1985 y 1994, en donde no consideró como factor predisponente a los bifosfonatos, sin embargo la mayoría de estos pacientes tenían uno o más factores predisponentes como DM, tratamiento corticoideo crónico para enfermedad pulmonar o artritis reumatoide y severa osteoartritis en la cadera o rodilla ipsilateral.

El estudio de un limitado número de pacientes con tratamiento bifosfonato a largo plazo y que han tenido fracturas en la diáfisis femoral indican que la fractura de stress con hipertrofia de la corteza femoral asociada con dolor local, usualmente precede a la fractura completa por algunas semanas o meses. Los pacientes a largo plazo ($>$ de 2 años) con bifosfonatos deberían ser instruidos que el dolor o disconfort en la región puede ser un pródromo de fractura y que deben consultar a un especialista.

Eventos adversos misceláneos

Unos pocos casos de reacciones cutáneas asociadas a bifosfonatos han sido reportados. Casos como urticaria a Alendronato, casos de rash y prurito han sido reportados con Alendronato y Risedronato.

Las reacciones cutáneas a Alendronato incluyen liquen plano, eritema superficial, erupciones papulo petequiales y dermatitis perivascular.

El contacto de la mucosa oral con Alendronato puede causar estomatitis con ulceraciones orales en algunos casos y ser confundidos con osteonecrosis de la mandíbula.

Unos pocos casos de hepatitis se desarrollan algunos meses o años de iniciado el tratamiento y se resuelven en algunos meses después de interrumpido el tratamiento.

Desde 1995 a 2008 la FDA recibió reportes de 23 pacientes en los USA con cáncer esofágico y Alendronato como droga sospechosa. El tiempo medio entre el uso de Alendronato y el diagnóstico fue 2.1 años. Este tiempo corto de exposición parece ser más consistente entre con la droga como promotor que como iniciador del tumor.

PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuál es la edad promedio de inicio de la menopausia en nuestro país?

En Ecuador, el proceso de envejecimiento de la población con incrementos progresivos de la esperanza de vida al nacer de 75 años para el presente año, ha determinado que un porcentaje cada vez mayor de la población se ubique en el grupo de edad en el cual se produce pérdida de masa ósea. En el caso de la población femenina, este hecho además determina que para el 2001 cerca del 20% de las mujeres tenga una edad mayor a la media de aparición de la menopausia, establecida en 46 ± 4.8 años. ¹

2. ¿Qué es Osteoporosis y como la define la OMS?

El término osteoporosis que etimológica y literalmente se entiende como “porosidad ósea”, sirve para designar una deficiencia de tejido óseo por unidad de volumen de hueso.

La deficiencia se refiere solo a la función estructural ósea, el hueso que queda se considera normal tanto desde el punto de vista químico como histológico. La descripción típica señala dos variedades: osteoporosis primaria (senil y postmenopáusica) y secundaria (a otros desordenes o drogas).

En la actualidad, la osteoporosis aunque tiene un cuadro clínico escaso, contempla pérdida de estatura, dolor de espalda agudo o crónico, encorvamiento dorsal, fracturas óseas. La osteoporosis induce aumento del riesgo de fractura; limitación de la movilidad y capacidad para cuidar de si mismo; dependencia de terceras personas; menor calidad de vida y aumento de la mortalidad.

En la búsqueda del término osteoporosis se han encontrado algunas definiciones que intentan explicar caracteres genéticos y diferenciales de la enfermedad, recogen relaciones descriptivas, explicativas, diagnósticas, y de consecuencias. El comité de expertos de la OMS en 1994 adoptó una definición por consenso en la que señala que la Osteoporosis es “Una enfermedad sistemática del esqueleto, caracterizada por una baja de masa ósea y cambios microestructurales del tejido óseo, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad al riesgo de fractura”. La OMS estableció también, y como elemento complementario a la definición, el criterio diagnóstico ya señalado de valores T inferiores a -2.5 DE determinados por densitometría (DEXA) y emitió la recomendación de que el riesgo de fractura se tornaba no aceptable y requería intervención proactiva con ese valor T.

Es así que hasta el momento y a pesar de diversas instituciones que han formulado definiciones alternativas, la definición de la OMS logra una aceptación universal y es la que recomienda adoptar el Consenso sobre osteoporosis de la Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM).¹

3. ¿Es posible traspolar los datos internacionales a nuestra población para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis?

De acuerdo con el censo 2001, por auto denominación, la población ecuatoriana se identifica con el grupo étnico mestizo en un 78%, indígena en un 7% y blanco en un 10%.

Los reportes de Naranjo y Jervis no señalan para la población femenina de Quito diferencias con los valores de referencia internacionales de densidad mineral o contenido óseo, siendo aplicables entonces los mismos criterios diagnósticos y las elucubraciones epidemiológicas.

Existen también reportes incidentiales de osteoporosis y osteopenia en grupos específicos, como pacientes diabéticos o que reciben levotiroxina, no comentados pero que preliminarmente tendrían incidencia similar a reportes internacionales.

La evidencia de concordancia entre los resultados obtenidos en poblaciones ecuatorianas con aquellos realizados en otras áreas, en cuanto a masa y densidades minerales máximas, patrones

de pérdida de las mismas y prevalencia de osteoporosis, permitiría la traspolación de los resultados epidemiológicos internacionales a la población ecuatoriana, a falta de estudios en poblaciones representativas generales y de grupos especiales campesinos y aborígenes, y del análisis de la injerencia de bajos consumos de calcio demostrados en la población. ¹

Es posible traspolar resultados epidemiológicos internacionales a la población ecuatoriana. C

4. ¿Cuál es el grupo étnico en mayor riesgo de presentar osteoporosis y fractura osteoporótica?

La DMO es más baja entre la población blanca y herederos asiáticos, mientras los afroamericanos en promedio tienen mucha más DMO que los blancos del mismo sexo e igual edad, y probablemente que las poblaciones mestizas.

En el segmento corporal superior, la DMO del hueso esponjoso en los cuerpos vertebrales es mayor en adolescentes negros que en los blancos (sin considerar el género), lo que se hace evidente durante el estadio tardío de la pubertad y persiste a lo largo de la vida, esta diferencia obedece a un mayor engrosamiento trabecular. En el segmento corporal inferior, la raza influye en las áreas trabeculares del fémur, pero no en las áreas corticales, reportándose que la DMO en cadera total es 10% mayor en afroamericanas, comparada con blancas. ¹

La etnia blanca seguida de la etnia amarilla, tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis A

5. ¿Cuál es la prevalencia de osteoporosis en los diferentes grupos etarios?

Diversos estudios han determinado una pérdida de masa ósea para la media de la población, de 0.3 a 0.5% por año a partir de los 35 años y de 2 a 5% en el caso de las mujeres en los 4 a 6 años inmediatos posteriores a la menopausia, con estabilización posterior.

Los estudios de Looker señalan un comportamiento diferencial en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF), con una pérdida casi lineal de masa ósea en CF a partir de los 20 años similar entre hombres y mujeres, y sin la pérdida acelerada determinada por la pérdida de producción estrogénica en la menopausia, propia de CL. Esta pérdida en grupos hispanos es hasta un 25% mayor en los grupos de más de 80 años. En el país en 1990 un estudio obtuvo resultados similares¹

El estudio de Rochester señaló para mujeres postmenopáusicas considerando fémur, columna y antebrazo, una prevalencia de osteoporosis en poblaciones blancas no hispanas de 8% (grupo entre 50 y 59 años), 30% (entre los 60), 60.57% (70 a 79 años) y 82% para más de 80 años, con un estudio de 34.7% para el total de la población femenina y de un 19.4% en hombres.¹

Una revisión sistemática realizada en el Reino Unido estima una prevalencia de osteoporosis entre valores menores al 5% en pacientes de 50-54 años, hasta valores cercanos al 30% entre mujeres de 80-85 años.¹²

La OMS establece una prevalencia de acuerdo a grupos de edad: 50-59 años 14.8%, 60-69 años 21.6%, 70-79 años 38.5%, >80 años 70%.⁷

Otros datos de la OMS incluyen la prevalencia de acuerdo a la edad pero también a la localización en columna lumbar y cuello femoral, así tenemos: 20-44 años CL 34% CF 0.17%, 45-49 años CL 4.31% CF 0%, 50-59 años CL 9.09% CF 1.3%, 60-69 años CL 24.29% CF 5.71%, 70-79 años CL 40% CF 24.2%; finalmente con una prevalencia media de 11.13% en CL y 4.29% en CF.⁷

La prevalencia media a través de las edades es mayor en columna lumbar y menor en cuello de fémur u otras localizaciones. C

6. ¿Cuál es la incidencia de fractura osteoporótica en la población ecuatoriana?

La literatura señala que las fracturas de cadera, hasta el 90% en mujeres y el 80% en varones, pueden relacionarse con osteoporosis.

En un estudio en Loja, Ecuador, se llegó a determinar independientemente de la edad que hasta un 47% del total de las fracturas atendidas en un hospital público de la región podrían relacionarse con osteoporosis.¹

7. ¿Cuáles son los criterios de riesgo de fractura en la mujer postmenopáusicas?

La Osteoporosis Society of Canada recomienda evaluar a las mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años con la finalidad de identificar factores de riesgo para osteoporosis.²

Una revisión sistemática de 94 estudios de cohorte y 76 casos control reveló cerca de 80 factores relacionados con el riesgo de fractura, clasificándolos como factores de riesgo mayores y menores. Sin embargo cuando se revisaron la fuerza de su asociación con el riesgo de fractura, solo 15% tuvo riesgo relativo superior a 2. De estos factores se escogieron aquellos cuatro factores con más fuerte asociación: DMO baja, antecedente de fractura osteoporótica, edad e historia familiar de fracturas osteoporóticas.² Otra revisión sistemática apoyó la DMO baja y el antecedente de fractura de fragilidad como los principales factores de riesgo.⁵

Sin embargo en otra revisión sistemática se cataloga a la edad sobre 70 años, bajo peso corporal o bajo IMC, fractura osteoporótica previa, uso de glucocorticoides, uso de anticonvulsivantes (que interfieren con el metabolismo de la vitamina D), sedentarismo, hiperparatiroidismo primario, diabetes tipo I, anorexia nerviosa, gastrectomía y anemia perniciosa como factores de alto riesgo; colocando la historia familiar de osteoporosis como de riesgo moderado.⁸

Para completar la lista de factores de riesgo tenemos a enfermedades con alto incremento del recambio óseo, especialmente un aumento de la actividad osteoclástica como insuficiencia gonadal, hiperprolactinemia, hipercortisolismo, hipertiroidismo, síndromes de mala absorción; u otras enfermedades crónicas como daño hepático severo, insuficiencia renal crónica, litiasis renal crónica, neoplasias en general y osteogénesis imperfecta.

El uso crónico de fármacos como furosemida, litio, anticoagulantes, análogos y agonistas de GnRH y hormonas tiroideas en dosis excesivas son también factores de riesgo para pérdida de masa ósea y desarrollo de osteoporosis.¹

En algunos estudios como el EPIDOS se asocian defectos visuales y las alteraciones neurovasculares con el riesgo de caídas y fracturas consiguientes. Otros factores asociados a caídas y fracturas son inestabilidad en la marcha, alteración del equilibrio, IMC bajo (<19kg/m²), antecedente de caída en el último año, deterioro cognitivo o entidades neurodegenerativas (demencia, Parkinson), uso excesivo de sedantes, defectos audiovisuales, alteraciones neuromusculares, incapacidad para levantarse de la silla sin ayuda. Otros factores de riesgo son el tabaquismo, ingesta excesiva de café y alcoholismo.¹

En el estudio prospectivo SOF (Study of Osteoporotic Fractures, 10.000 mujeres mayores de 65 años) se identificaron catorce factores de riesgo como predictores significativos de fractura de cadera, con un RR por cada disminución de una desviación estándar (DE) en la DMO del calcáneo de 1,6 (IC del 95%:1,3-1,9). El modelo de predicción muestra que a mayor número de factores de riesgo y con independencia de la DMO, aumentan las tasas de fractura de cadera (14,7 por 1000 mujeres/año si se tienen 5 o más factores, comparado con 1,1, si se tienen dos o menos).⁶

Tanto los factores de riesgo esqueléticos (dureza y resistencia del hueso) como los relacionados con la caída (traumatismo y fuerza del impacto) interactúan de manera compleja y sinérgica.⁶

La DMO es el mejor factor medible para riesgo de osteoporosis, por lo tanto debería ser medida en mujeres mayores de 50 años con al menos 1 factor de riesgo para osteoporosis. Por cada DS que se aleja de la línea de base el riesgo aproximadamente se duplica.²

El antecedente de fractura incrementa el riesgo entre 1.5 a 9.5 veces dependiendo de la edad, número de fracturas previas y el sitio de estas fracturas.²

Mujeres que han sufrido una fractura de fragilidad están en riesgo incrementado de fractura futura, independiente de la DMO, así mujeres con fractura vertebral previa tienen un 19.2% (13.6-24.8%) de probabilidad de nueva fractura vertebral dentro de un año. Mujeres de 65 años o más con una fractura vertebral tienen un riesgo a 5 años de fractura de fémur o de cadera de 6.7 y 13.3% respectivamente.

La presencia de una o dos fracturas vertebrales incrementa el riesgo de futura fractura en 7.4 veces.⁴

La edad es claramente el principal contribuyente para la fractura osteoporótica, incrementando el riesgo 8 veces entre los 41 y 85 años. ²

La historia de fractura por osteoporosis en un familiar de primer o segundo grado de consanguinidad es factor de riesgo establecido² y un predictor sensible, pero lo es más cuando se refiere a la familia que solo antecedente en padre o madre. El antecedente en la madre es similar al de hermanas⁴

Otra revisión sistemática clasificó a los factores de riesgo como extraóseos (relacionados con riesgo de caídas o traumatismo) y óseos (relacionados con la resistencia ósea).³

Los antecedentes personales y/o familiares de fractura, la edad, la raza blanca, el bajo peso, los antecedentes de caídas, la no utilización actual de estrógenos y una mala condición física son factores que se asocian de manera consistente al riesgo de fractura. B

El tabaquismo, el alcohol, la cafeína, la baja ingesta de calcio y vitamina D son factores de riesgo que se asocian de manera menos consistente al riesgo de fractura. B

La DMO baja, antecedente de fractura osteoporótica, edad e historia familiar de fracturas son los mejores predictores de fractura de fragilidad en mujeres postmenopáusicas. A

Los factores de riesgo para fractura osteoporótica no deben ser considerados independientes uno del otro, son aditivos y deben ser considerados en el contexto de la edad del paciente. A

Aquellas personas con otras condiciones o medicaciones asociadas a riesgo de osteoporosis deben ser evaluadas para otros factores de riesgo. D

Las escalas de predicción del riesgo de disminución de DMO, fracturas y caídas podrían ser útiles en la selección de pacientes con un mayor riesgo, una vez validadas donde vayan a ser aplicadas. B

Escalas para evaluar el riesgo de fractura

Diferentes estudios han evaluado la asociación de determinados factores de riesgos con la capacidad de predicción de una fractura en el futuro (cadera, vertebral u otras). Únicamente las escalas más recientes están validadas en poblaciones distintas en las que se habían desarrollado y éstas han mostrado un rendimiento adecuado tanto para predecir el riesgo de fractura de cadera como de otros tipos de fractura.⁶

A partir del estudio SOF se ha desarrollado la escala de Black de predicción del riesgo de fractura en los siguientes cinco años y ha sido validada en la población del estudio EPIDOS.⁶

La NOF (National Osteoporosis Foundation) clasifica a los factores de riesgo para fracturas en mujeres postmenopáusicas de acuerdo a su importancia de la siguiente manera:

- Factores de riesgo mayores
- a) Historia de fractura en la vida adulta

- b) Historia de fractura osteoporótica en un familiar de primer grado
 - c) Bajo peso corporal
 - d) Tabaquismo
 - e) Uso continuo de glucocorticoides por más de 3 meses
- Factores de riesgo menores o adicionales
 - a) Problemas visuales
 - b) Mala salud
 - c) Deficiencia iatrogénica prematura (antes de los 45 años)
 - d) Caídas recientes
 - e) Baja ingesta de calcio a lo largo de la vida
 - f) Poca o nula actividad física
 - g) Consumo mayor a 2 tragos de alcohol diariamente ¹

Una guía clínica valoró las pacientes enroladas en los estudios randomizados en tres grupos de acuerdo al riesgo de fractura, para determinar la utilidad de los diferentes tratamientos de acuerdo a la población estudiada. Así tenemos **Alto riesgo**: pacientes trasplantadas, DMO <2.5, fractura previa, población con 50% de fractura al inicio del estudio y alteración neuromuscular significativa.

Riesgo moderado: valor T <1.5, población de base con 10-49.9% de fractura, enfermedades crónicas tratadas con corticoides, población mayor de 60 años.

Bajo riesgo: DMO <0.0, < 10% de la población con DMO <8g/cm², 10% población con 1 o más fracturas, población menor de 60 años.

8. ¿Cuál es la edad ideal para iniciar el tratamiento preventivo de la osteoporosis?

La edad de 65 años es un punto de corte incluido como factor de riesgo por numerosas instituciones y/o sociedades científicas. Actualmente, algunos autores proponen, que el cribado se desplace a poblaciones de mayor edad, con mayor riesgo de fractura y donde la intervención es más coste-efectiva.

Con independencia de la estrategia propuesta, las personas deben ser informadas de la necesidad de plantear un tratamiento ante un resultado dentro del rango de osteoporosis, de los inciertos beneficios del tratamiento a nivel individual y de la ausencia de información sobre la seguridad de un tratamiento farmacológico prolongado. Estas precauciones son particularmente importantes en las mujeres postmenopáusicas sanas menores de 65 años.

Una guía española evaluó entre 10000 mujeres postmenopáusicas el número de mujeres diagnosticadas de acuerdo al grupo etario, el NNT y el NNC (número necesario de personas a cribar para prevenir una fractura vertebral). El número de diagnósticos vario entre 305 a 2850 para mujeres desde 50 a 79 años, el NNT vario de 227 a 41 para fractura cadera y de 60 a 21 para fractura vertebral. El NNC para cadera fue de 7446 a 143 y para columna vertebral 1952 a 75. Con esto se evidencio el efecto de la edad en el cribado y tratamiento de las osteoporosis, con lo cual se puede establecer que la edad de inicio del tratamiento debería basarse en factores como el NNT₆.

La American Association of Clinical Endocrinologists en su guía de práctica clínica evidencia la aprobación de la FDA para Alendronato y Risedronato en poblaciones de mujeres en postmenopausia reciente para prevenir la pérdida ósea, con lo cual se podría tomar como punto de partida para determinar el momento ideal de inicio del tratamiento preventivo contra la osteoporosis₅.

A pesar de esto algunas guías clínicas concuerdan en que no se ha establecido una edad ideal de inicio del tratamiento para la osteoporosis, sino un cribado enfocado a factores de riesgo, sobre todo en las mujeres postmenopáusicas sanas.

9. ¿Qué efectos tienen la edad de la paciente postmenopáusicas en el tratamiento de la osteoporosis?

Algunas organizaciones científicas han propuesto basándose en la ausencia de estudios de tratamiento a largo plazo y a la rapidez de acción de los fármacos, que el cribado se desplace a poblaciones de mayor edad, por tanto en mujeres con mayor riesgo de fractura y donde la intervención es más costo efectiva. No obstante, todas estas estrategias proponen el cribado poblacional a partir de una determinada edad.

Un punto de corte a los 65 años se argumenta en base a que el número necesario de personas a cribar para prevenir una fractura vertebral (NNC) disminuye a partir de los 60-64 años y, para prevenir una fractura de cadera, a partir de los 70-74 años. No obstante, se ha de tener en cuenta que en nuestra población el riesgo de fractura es menor que en la mayoría de países anglosajones y del norte de Europa, lo que conlleva que para un mismo grupo de edad, los NNC para prevenir una fractura sean más elevados.⁶

Un estudio randomizado evaluó el efecto de Alendronato en la incidencia de fracturas sintomáticas de cadera, columna y muñeca, de acuerdo a la edad, entre 3658 mujeres osteoporóticas de entre 55-80 años. Se vio una disminución constante del RR de fractura sin evidencia de declinación en los grupos denominados “viejos”. La fractura clínica de cadera se redujo 53% RR 0.47 (0.27-0.81), la de columna 45% RR 0.55 (0.37-0.83) y la fractura clínica de muñeca 31% 0.69 RR (0.50-0.98); con una reducción de fractura clínica global de 40% 0.6 (0.47-0.77).

La absoluta disminución para el RR de fractura compuesta fue 65x10.000 en el grupo 55-64 años, 80 x10.000 entre 65-69 años, 111 x10.000 entre 70-74 años y 161 x10.000 entre 75-85 años. Se concluyó que Alendronato es efectivo reduciendo el RR de fractura osteoporótica sistémica a través de todas las edades y que la efectividad es mayor con DS del valor T iguales o menores a 2.5 que en mujeres con 2.0⁴⁰

Otro estudio randomizado comparo Risedronato vs placebo en 1656 mujeres ancianas (70 a 100 años), con osteoporosis y con 1 o más fracturas vertebrales previas. Se vio que después de 3 años, la fractura de cadera ocurrió en 3.8% del grupo Risedronato vs 7.4% del grupo placebo (RR 0.54; 0.32-0.91; p=0.019), con lo que se concluyó que Risedronato significativamente redujo el riesgo de fractura de cadera en mujeres envejecidas con osteoporosis establecida.⁵⁴

Una guía de práctica clínica evaluó el NNT de acuerdo a la edad de la paciente para evitar una fractura de cadera. El NNT fue 227 en el grupo de pacientes entre 50-54 años, NNT 193 entre 55-59 años, NNT 121 entre 60-64 años, NNT 88 entre 65-69 años, NNT 51 entre 70-74 años y NNT 41 entre 75-79 años.

Para disminuir la fractura vertebral también se describió el NNT en los grupos etarios mencionados; así se vio un NNT 60 entre 50-54 años, NNT 60 entre 55-59 años, NNT 30 entre 60-64 años, NNT 30 entre 65-69 años, NNT 21 entre 70-74 años y finalmente un NNT 21 entre 75-79 años.

En la prevención de fracturas de cadera de acuerdo a la edad se obtuvo: 1 entre 50-54 años, 2 entre 55-59 años, 5 entre 60-64 años, 14 entre 65-69 años, 39 entre 70-74 años y 70 entre 75-79 años.

Para la prevención de fracturas de vertebrales encontramos valores de: 5 entre 50-54 años, 7 entre 55-59 años, 22 entre 60-64 años, 40 entre 65-69 años, 95 entre 70-74 años y 134 entre 75-79 años.⁶

La edad de las mujeres con osteoporosis tiene una relación directa con el tratamiento antiresortivo, evidenciado en indicadores como la incidencia de fracturas o el NNT. B

Los grupos de edad mayores son beneficiados con tratamiento antiresortivo de una manera similar a los grupos considerados jóvenes. B

10. ¿Qué medidas farmacológicas son eficaces para la prevención y tratamiento de la osteoporosis?

Para Alendronato, Risedronato, Calcitonina, Raloxifeno, Calcio y Vitamina D una revisión sistemática completa identificó 24 metaanálisis y 35 estudios randomizados adicionales publicados posteriormente a los metaanálisis, que describen el efecto de cada agente comparado con placebo en la incidencia de fractura. Para los agentes Ibandronato y Zoledronato se encontró 14 estudios randomizados.¹⁵

Se encontró buena evidencia de más de un estudio randomizado o metaanálisis de que Alendronato, Ibandronato, Risedronato, calcitonina y Raloxifeno comparados con placebo previenen fracturas vertebrales. Buena evidencia de múltiples estudios y metaanálisis también indican que Alendronato y Risedronato comparados con placebo previenen fracturas no vertebrales y de cadera. Dos largos estudios randomizados mostraron que Zoledronato previene las fracturas vertebrales y no vertebrales en poblaciones de alto riesgo.

Un metaanálisis y cuatro estudios randomizados largos no mostraron diferencias significativas entre calcio solo y placebo para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo algunos estudios han demostrado que la adherencia al calcio es baja y un estudio si demostró reducción del riesgo entre pacientes que si se adhirieron al tratamiento.

El riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera no fueron significativamente reducidos por vitamina D estándar en 4 metaanálisis RR 0.33 (0.01-8.05) a 1.13 (0.05-2.55). Así mismo, el riesgo de fractura vertebral o de cadera no fue significativamente reducido con vitamina D3 (800 IU/d) versus placebo en un estudio largo desarrollado después de los 4 metaanálisis RR 1.17 (0.71-1.95).

En contraste con estos hallazgos, un quinto metaanálisis reportó una significativa reducción del riesgo para fracturas no vertebrales RR 0.77 (0.68-0.87) y fracturas de cadera RR 0.74 (0.61-0.88) para vitamina D2 o D3 (700 a 800 IU/d) comparado con placebo.

La American Association of Endocrinologist recomienda dosis de 400UI de vitamina D en personas sin aparentes deficiencias de esta vitamina y 800UI para pacientes desnutridos, ancianos (> alojados en ancianatos), en tratamiento con corticoides y/o anticonvulsivantes.⁵

Un estudio clínico demostró que la vitamina D aplicada en forma cíclica a dosis altas (100.000UI) redujo todas las fracturas en un 33% a 5 años; pero además incremento la resistencia muscular y bajo el riesgo de caídas en 49%. Sin embargo no hay mucha evidencia para este esquema cíclico que pueda concluir en una recomendación final.

Para los análogos de la vitamina D (1,25-hidroxivitamina D and 1- hidroxivitamina D) el riesgo de fractura vertebral fue significativamente reducido comparado con placebo RR 0.52 (0.41-0.67) a 0.64 (0.44-0.92) en 3 metaanálisis. Para fracturas no vertebrales y de cadera, el riesgo vario de 0.16 (0.04-0.69) a 0.87 (0.29-2.59) con los análogos de vitamina D mostrando significativas reducciones en el riesgo en 4 de 7 comparaciones.¹⁵

Una guía clínica demostró que no hay eficacia sin embargo en postmenopausia reciente y que pueden incrementar el riesgo de hipercalcemia.³

La evidencia para calcio conjuntamente con vitamina D3 es incierta ya que la evidencia no demuestra un efecto significativo en reducción de fracturas aunque si en incrementos de la DMO, sin embargo una guía de manejo de osteoporosis de Escocia encontró que 1g de calcio + 800UI de vitamina D3 disminuyen el riesgo de fractura de cadera.

Lo que sí está recomendado sin embargo es que debe ser tratamiento conjunto con otras terapias antiresortivas y anabólicas.⁴

Estos estudios proveen buena evidencia que los bifosfonatos Alendronato, Ibandronato, Risedronato; Calcitonina y Raloxifeno; previenen fracturas vertebrales, no vertebrales o de

cadera en grupos de alto riesgo. Cada uno de estos agentes ha sido aprobado por la FDA para tratamiento de osteoporosis. También consistentes con los requerimientos de la FDA para obtener la aprobación para prevención (demostración de un mejoramiento de la DMO, pero no necesariamente reducción del riesgo de fractura, en una población que todavía no ha mostrado evidencia de osteoporosis) pocos estudios han evaluado la fractura como resultado primario entre grupos de bajo riesgo.

Un metaanálisis reporto que Raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales en poblaciones de bajo riesgo, y un estudio demostró que Ibandronato reduce el riesgo para cualquier fractura en este grupo. Estos 2 agentes han sido aprobados por la FDA para la prevención de osteoporosis.¹⁵

En base a 2 grandes estudios que evaluaron el efecto de Zoledronato vs placebo entre mujeres postmenopáusicas de alto riesgo de fractura, la evidencia en reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales es buena, pero para fracturas de cadera es mediana.¹⁵

Para la prevención y tratamiento los riesgos relativos para fracturas vertebrales fueron similares para la mayoría de las drogas.

Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Calcitonina, Raloxifeno, previenen fracturas vertebrales, con buena evidencia	A
Alendronato, Risedronato, Zoledronato previenen las fracturas no vertebrales	A
Alendronato, Risedronato, Zoledronato previenen fracturas de cadera, con buen nivel de evidencia para los dos primeros y nivel mediano para el último	A.
Alendronato, Risedronato y Raloxifeno han demostrado eficacia antifractura precoz	B
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Raloxifeno y Vitamina D disminuyen las fracturas osteoporóticas en grupos de alto riesgo.	A
Alendronato, Risedronato, Vitamina D disminuye el riesgo de fracturas osteoporóticas en grupos de alto riesgo de caídas.	A
Alendronato y Risedronato disminuyen las fracturas osteoporóticas en grupos riesgo intermedio.	A
Raloxifeno previene fracturas vertebrales en grupos de bajo riesgo	A
Zoledronato reduce fracturas no vertebrales en grupos de bajo riesgo	B
Alendronato no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en grupos de bajo riesgo y más bien podrían aumentar el riesgo de fractura.	A
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato y Raloxifeno están aprobados para prevención de fracturas osteoporóticas.	A
Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Raloxifeno y calcitonina están aprobados para tratamiento de fracturas osteoporóticas.	A
Zoledronato proveería una eficacia anti fractura vertebral mayor que Alendronato, Ibandronato y Risedronato.	A
Ranelato de estroncio disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales (incluidas las de muñeca).	A
Raloxifeno disminuye fracturas vertebrales pero no demostró eficacia en fracturas no vertebrales, disminuye el cáncer de seno y aumenta el riesgo de eventos trombóticos.	A

Calcitonina disminuye fracturas vertebrales (+/- evidencia) pero no tiene efecto en fracturas no vertebrales.	B
Calcitonina tiene buena evidencia de utilidad en fracturas vertebrales recurrentes.	B
Calcio no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera sin embargo la baja adherencia podría determinar este resultado.	A
Vitamina D estándar (D2 o D3) no disminuye el riesgo de fractura osteoporótica	A
Los análogos de la vitamina D como calcitriol son efectivos en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, aunque incrementan el riesgo de hipercalcemia.	A
La combinación de calcio + vitamina D no ha demostrado efectividad clara para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas a pesar de incrementos en la DMO	A
Flúor no disminuye las fracturas vertebrales y no está indicado en prevención de las mismas.	B

11. ¿Cuáles son beneficios de la terapia farmacológica no hormonal?

Los beneficios de la terapia incluyen el mejoramiento o la disminución en el descenso normal de la DMO, detenimiento de pérdida de estatura, los cambios en los marcadores bioquímicos urinarios y séricos de resorción ósea y finalmente la reducción de las fracturas vertebrales, no vertebrales (incluidas las de cadera).

Las estrategias para encontrar casos de alto riesgo (al menos 1 criterio mayor o 2 menores) están recomendadas y la medición de la DMO con DXA central a edad de 65 años está indicada. A

Los pacientes deben ser monitorizados usando DXA central en los años 1 y 2 después de haber iniciado la terapia. A

Una pérdida de estatura mayor a 2 cm en un año o una pérdida total mayor a 4 cm debe ser evaluada por radiografía toraco lumbar con el fin de determinar la presencia de fracturas vertebrales. D

Marcadores bioquímicos

El remodelamiento es un proceso natural que mantiene el esqueleto fuerte, capaz de reparar microfracturas y es esencial para la homeostasis del calcio. Durante este proceso los osteoblastos sintetizan citoquinas, péptidos y factores de crecimiento que son liberados a la circulación. Su concentración por lo tanto refleja el nivel de formación del hueso.

Marcadores de formación ósea.-

El osteoblasto sintetiza proteínas del colágeno tipo I y proteínas no colágenas, siendo la primera la que más produce y constituye la matriz ósea. Dentro de las proteínas no colágenas son clínicamente útiles, la fosfatasa alcalina específica del hueso (BSALP) que es la responsable de la mineralización del osteoide y la osteocalcina (OC) cuya función es desconocida.

La vitamina K juega un rol importante en la carboxilación de la OC y su deficiencia puede ser un factor importante en la predicción del riesgo de fractura.

El colágeno tipo I es el producto de mayor síntesis de los osteoblastos y por tanto sus péptidos serían los principales marcadores de formación ósea, sin embargo no solo se producen en el hueso sino en otros tejidos como la piel. Los propéptidos carboxiterminal (PICP) y aminoterminales (PINP) no son muy útiles porque no diferencian estados de normalidad y enfermedad.¹ Los marcadores de formación se miden solo en sangre.

Marcadores de resorción ósea.-

Mientras que las proteínas no colágenas (BSALP/OC) producidas por los osteoblastos son más importantes como marcadores de formación que los provenientes del colágeno, los productos de degradación del colágeno son más útiles como marcadores de resorción que las proteínas secretadas por los osteoclastos.¹

Estos incluyen N-telopéptido del enlace cruzado del colágeno (NTX), C-telopéptido del enlace cruzado del colágeno (CTX), fosfatasa ácido tartrato resistente 5b (TRACP5b); medidos en sangre. En orina se pueden evaluar Piridolina libre y total (f-Pyr)-(Pyr), deoxipiridinolina libre y total (f-D-Pyr)-(D-Pyr) y NTX, CTX.

Los marcadores de remodelado óseo en mujeres postmenopáusicas se correlacionan negativamente con la DMO, pueden ser usados para identificar perdedores rápidos de hueso y pueden estar asociados con un incremento del riesgo de fractura en mujeres mayores, sin embargo los datos no son uniformes debido a que la mayoría de estudios han sido limitados y de corto tiempo. Además pueden ser usados para monitorizar la respuesta a tratamientos anti-resortivos.¹

La asociación de marcadores de resorción con el riesgo de fractura de cadera es independiente de la DMO, pero una baja DMO combinada con altos valores de marcadores dobla el riesgo si se compara con solo marcadores elevados. Sin embargo el valor predictivo individual no ha sido confirmado.

La reducción de marcadores parece estar correlacionada con una baja del riesgo de fracturas vertebrales pero no es necesariamente predictora en todas las terapias.

Los marcadores del recambio óseo son indicadores insensibles de la respuesta a Raloxifeno y calcitonina.

Aún debe determinarse la fiabilidad, el carácter práctico y el coste efectividad de este abordaje para su aplicación clínica sistemática. Las determinaciones aleatorias y aisladas no resultan útiles para predecir la pérdida ósea futura.

Una relación entre marcadores óseos después del tratamiento y la reducción del riesgo de fractura no ha sido establecida B

Los marcadores de remodelado óseo todavía no deben ser usados para el manejo clínico de rutina, pero pueden ser usados para evaluar el riesgo en pacientes ancianos, evaluar respuesta a terapia anti-resortiva como los bifosfonatos o estrógenos e identificar pacientes con alto remodelado. B

12. ¿Cuáles son los efectos indeseables o secundarios terapia farmacológica no hormonal?

Calcio: los efectos secundarios más comunes del calcio son el gas intestinal y el estreñimiento. Estos problemas ocurren más frecuentemente con carbonato de calcio y menos comúnmente con citrato de calcio. Hipercalcemia o la formación de cálculos son inusuales a dosis menores de 2g día⁵ o 2.5g como lo señala la comisión europea.⁷

Calcio más Vitamina D: hipersensibilidad a algunos de los componentes, hipercalcemia, Hipercalcemia, insuficiencia renal grave.^{3,5}

Vitamina D: no se han reportado eventos cardiovasculares, pero 3 estudios que evaluaron efectos GI medios vieron un RR de 0.27 (0.04-1.11) y para efectos GI superiores 2 estudios con idéntico RR.⁸

Alendronato: Un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con seguimiento a 3.8 años y un total de 6459 mujeres encontró que la incidencia global de eventos GI superiores fue similar entre Alendronato y placebo (47.5% vs 46.2%; RR 1.02 (0.95-1.10).

La incidencia de perforaciones gastroduodenales, úlceras y sangrados fue 1.6% vs 1.9% entre Alendronato y placebo RR 0.86 (0.59-1.24) mientras que la incidencia de condiciones no específicas

como dolor abdominal, dispepsia, náusea y vómito fue similar en los dos grupos. Los eventos esofágicos ocurrieron 10 vs 9.4%, RR 1.06 (0.91-1.24).

Se concluyó que Alendronato no fue asociado con un incremento de la incidencia de eventos GI superiores, incluso en subgrupos de alto riesgo.³⁰

Otro estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, y realizado en 32 mujeres saludables de 40-65 años, evaluó anomalías de mucosa del esófago, estómago y duodeno antes y después de un mes de tratamiento. Las mediciones endoscópicas antes y después de tratamiento con Alendronato no fueron significativamente diferentes. Similarmente los síntomas medidos no cambiaron significativamente antes y después de tratamiento.

Se concluyó que Alendronato no causa daño en la mucosa esofágica, estomacal o duodenal.³²

Los efectos de Alendronato son generalmente leves y primariamente afectan el sistema gastrointestinal superior. En estudios de larga escala no se ve diferencia en tolerabilidad entre placebo y Alendronato.

En la práctica clínica sin embargo, los síntomas gastrointestinales superiores como indigestión, disconfort subesternal y dolor con la deglución pueden ocurrir y en raras ocasiones erosión esofágica, ulceración, o sangrado han sido descritos. Problemas serios han sido reportados en aproximadamente 1 de 10.000 usuarios de Alendronato y pueden ser usualmente explicados por errores en la selección de pacientes o errores en la dosis.

La causa de los efectos gastrointestinales superiores no está clara. Si los efectos secundarios ocurren, el uso de Alendronato debe ser discontinuado hasta que los síntomas se resuelvan, después de que un recambio sea considerado. Los datos de seguridad para más de 7 años de tratamiento no están disponibles.⁵

En un carta al editor los autores del estudio FIT incluyeron datos reanalizados que muestran una tendencia hacia la fibrilación auricular con Alendronato OR 1.26 (0.96-1.66). Dato que no fue incluido en la publicación original.⁸

Risedronato: hipersensibilidad conocida a Risedronato sódico o a cualquiera de sus excipientes, hipocalcemia, embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).³ Los eventos adversos relacionados a Risedronato no difieren de los relacionados al placebo en los diferentes estudios clínicos. Las experiencias postmarketing sugieren tolerabilidad satisfactoria. Los datos de seguridad mas allá de 3 años para Risedronato no están disponibles.⁵

Ibandronato: en estudios clínicos no se vio que Ibandronato reporte eventos cardiacos o cerebro vasculares RR 0.32 (0.27-3), ni tampoco procesos trombóticos. Para síntomas GI medios se vio RR 1.02 (0.92-1.13), GI superiores 1.04 (0.89-1.22), reflujo esofágico 1.35 (0.68-2.88), perforaciones o sangrado 0.33 (0.14-0.74); siendo esto último significativo.⁸ Aunque otros estudios no han demostrado este efecto.

Zoledronato: Los efectos adversos incluyen deterioro de la función renal. No hubo diferencias en el número de casos de osteonecrosis de mandíbula entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo (1 vs 2 pacientes)⁸

Una revisión sistemática encontró 7 artículos que reportaron 41 casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tomando bifosfonatos incluido el Zoledronato. La gran mayoría de casos fueron vistos en pacientes con cáncer tomando medicación intravenosa en grandes dosis. Además algunos de las pacientes tenían procesos dentales concomitantes.⁸

Calcitonina: los efectos secundarios comunes para calcitonina, que ocurren en cerca del 20% de los pacientes incluyen náusea, reacciones inflamatorias locales en el sitio de la aplicación y síntomas vasculares, incluyendo enrojecimiento generalizado y prurito de las manos. Los efectos gastrointestinales notados con la administración parenteral de calcitonina son raramente vistos con el aplicador nasal. El mayor efecto secundario de la calcitonina nasal es disconfort local, incluyendo rinitis, irritación de la mucosa nasal y epistaxis ocasional. ⁵

Raloxifeno: es asociado con un incremento de enfermedades tromboembólicas en comparación con placebo (RR 3.1), sin embargo el riesgo absoluto es bajo. Otros efectos secundarios incluyen calores, calambres en piernas, edema periférico y una acumulación de fluido endometrial en ausencia de enfermedad endometrial. ⁵

Flúor: los efectos tóxicos del flúor son dosis relativos y la prevalencia de efectos adversos difiere con las diferentes preparaciones. En 5 estudios mencionados los pacientes mostraron toxicidad gastrointestinal significativa (dolor abdominal y náusea) y dolor óseo (dolor extremidades inferiores y fracturas de estrés). La toxicidad fue particularmente asociada con flúor simple y monofosfato, ambas formulaciones pueden causar efectos GI y esqueléticos.²

Ranelato de estroncio: el resumen de las características de Ranelato de estroncio no recomienda su administración en pacientes con deterioro renal severo y que debe ser usado con precaución en pacientes en riesgo incrementado de trombosis venosa. El tratamiento con RE debe ser descontinuado durante tratamientos con tetraciclina oral o quinolonas.

En general, RE no fue asociado con un incremento del riesgo de eventos adversos y la mayoría de los eventos presentados son transitorios y leves; como náusea diarrea, elevaciones de la creatinina. Un evento serio reportado es trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar con un RR 1.42.

A lo largo de estudios randomizados no hay diferencias para eventos cardiacos entre bifosfonatos, calcio, vitamina D, calcitonina y placebo. A

No hay datos que describan la asociación entre bifosfonatos y otros agentes en el desarrollo de osteonecrosis. B

La fibrilación auricular y la osteonecrosis mandibular reportadas con Zoledronato no son estadísticamente significativas y se asocian con pacientes que presentan ciertas comorbilidades. A

Raloxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo y eventos cardiacos. A

13. ¿Cuáles son las contraindicaciones del tratamiento farmacológico no hormonal para la osteoporosis?

Calcio: las contraindicaciones para el uso de suplementos de calcio incluyen Hipercalciuria (excreción urinaria de calcio mayor a 300mg/24 horas) que no pueda ser controlada con diuréticos tiazídicos. Hipersensibilidad a algunos de los componentes, hipercalcemia, Insuficiencia renal grave. ^{3,5}

Alendronato: las contraindicaciones para el uso de Alendronato incluyen hipersensibilidad, hipocalcemia, incapacidad de seguir el esquema de dosis (incapacidad de mantenerse en pie al menos 30 minutos), y presencia de anomalías esofágicas que retarden el tránsito de la tableta (por ejemplo, estenosis, acalasia).

El uso de Alendronato es relativamente contraindicado en pacientes con enfermedad gastrointestinal superior. Hipocalcemia y otras alteraciones del metabolismo mineral deben ser corregidas antes de que los bifosfonatos sean iniciados.¹²

No se necesita ajustar la dosis de Alendronato para pacientes que tienen insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 35 a 60 ml/min)⁵ pero si en pacientes con aclaramiento de creatinina <35ml/min.³

Risedronato: las contraindicaciones incluyen hipocalcemia, hipersensibilidad al Risedronato, embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min).^{3,12} Hipocalcemia y otros trastornos del metabolismo mineral deben ser corregidos antes de la iniciación del tratamiento.⁵

Calcitonina: las principales contraindicaciones son hipersensibilidad a la calcitonina o a cualquiera de los componentes. Además se incluyen embarazo y lactancia, congestión / rinitis en administración nasal.^{3,5}

Raloxifeno: este elemento es contraindicado en mujeres que están en capacidad de embarazarse, que han tenido historia de tromboembolismo venoso, embolia pulmonar y trombosis venosa de la retina o que tengan hipersensibilidad al medicamento.^{5,12}

Además se incluyen alteración hepática, (incluyendo colestasis), alteración renal severa, sangrado uterino inexplicado. Raloxifeno no se debe utilizar en pacientes con signos y síntomas de cáncer de endometrio porque no se ha estudiado convenientemente su seguridad en este grupo de pacientes.^{3,12}

Vitamina K: es contraindicado en pacientes en tratamiento anticoagulante porque puede reducir su eficacia. Sin embargo parece que dosis bajo 100g/día no parecen causar problemas. Debe ser discontinuada si aparece rash, enrojecimiento, prurito u otras síntomas.⁹⁰

14. ¿Existe una relación entre el incremento de la densidad mineral ósea y la disminución de la fractura vertebral osteoporótica?

Una guía clínica vio que las combinaciones como Alendronato y estrógeno son más efectivas que el tratamiento único para incrementar la DMO, sin embargo los incrementos en la DMO demostrados en la terapia combinada no evidencian una reducción directa del rango de fractura.²

Un metaanálisis realizado por Sebba y colaboradores en el 2009 vio que la incidencia de todas las fracturas clínicas se vio reducida con el aumento de la DMO en C. Lumbar. Se encontró una relación lineal inversa y significativamente estadística entre el porcentaje de incremento de la DMO de CL y el rango de fracturas clínicas ($p=0.005$).⁶⁸

En columna lumbar existe una relación lineal inversa significativa entre DMO y fracturas A

15. ¿Existe una relación entre el incremento de la densidad mineral ósea y la disminución de la fractura osteoporótica a nivel de cadera?

Bruyere y colaboradores vieron en un estudio que no hubo asociación significativa entre aumento de la DMO y nueva fractura No vertebral, pero si encontró una relación significativa entre el aumento DMO en cuello de fémur con reducción proporcional en incidencia de nueva fractura vertebral a 1y3 años.⁹⁶

Un metaanálisis realizado por Sebba y colaboradores en el 2009 vio una relación no lineal y no significativa entre incrementos de DMO en cadera y el rango de fracturas no vertebrales.⁶⁸

Sin embargo una revisión sistemática que evaluó diferentes elementos de tratamiento de la osteoporosis encontró que Alendronato y Risedronato tienen una relación significativamente estadística entre el incremento de la DMO y la reducción de fracturas no vertebrales. Para Alendronato (5 estudios, 1443 pacientes) el incremento de masa ósea fue 4.24 (3.45-5.02) $p<0.01$ con RR 0.51 (0.38-0.69) $p <0.01$; mientras que para Risedronato (7 estudios, 2397 pacientes) el incremento fue 2.73 (2.32-3.15) $p<0.01$ con un RR 0.73 (0.61-0.87) <0.01 ⁽¹¹⁾

En cadera No existe una relación significativa entre el aumento de la DMO y fracturas A

16. ¿Existe una diferencia entre el manejo preventivo de las fracturas vertebrales como No Vertebrales (Cadera, radio)?

Las mujeres cercanas a la menopausia, con factores de riesgo y valores densitométricos en el intervalo definido anteriormente como osteopenia, en ausencia de fractura, son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo.³

Para la prevención primaria de fracturas vertebrales hay datos de eficacia para Raloxifeno (grado A) mientras que para prevención primaria de fractura de fémur tan sólo hay datos para estrógenos (grado A). Sin embargo, se trata de mujeres sin enfermedad clínica y con riesgo bajo de fractura. Dados los potenciales efectos secundarios y el elevado número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento, su utilización se debe restringir a casos muy concretos, excepto que el tratamiento se justifique por otros factores diferentes al de la prevención de osteoporosis.³

Una forma de valorar la diferencia entre diferentes tratamientos para el manejo preventivo se determinó mediante el NNT en un metaanálisis realizado a 2 años.

Para fracturas vertebrales se vio el NNT entre poblaciones de bajo y alto riesgo encontrándose: Vitamina D 2252 (1515-6944) vs 94 (63-289), Alendronato 1790 (1507-2455) vs 72 (61-99), Risedronato 2315 (1812-3623) vs 96 (75-151), Raloxifeno 2381 (1894-3472) vs 99 (79-145)

El NNT para prevenir una fractura no vertebral en grupos de alto riesgo fue Alendronato 24 (19-37), Risedronato 43 (30-89). Para Vitamina D y Raloxifeno la efectividad no fue establecida.¹¹

Un metaanálisis reportó que Raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales en poblaciones de bajo riesgo, y un estudio demostró que Ibandronato reduce el riesgo para cualquier fractura en este grupo. Estos 2 agentes han sido aprobados por la FDA para la prevención de osteoporosis.¹⁵

Para la prevención de la pérdida de masa ósea Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato y Raloxifeno han demostrado ser eficaces A

Los bifosfonatos no han demostrado superioridad para la prevención de fracturas vertebrales comparados con calcitonina, calcio o Raloxifeno. A

Alendronato y Risedronato disminuyen las fracturas osteoporóticas en grupos riesgo intermedio. A

Raloxifeno previene fracturas vertebrales en grupos de bajo riesgo A

Zoledronato reduce fracturas no vertebrales en grupos de bajo riesgo B

Alendronato no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en grupos de bajo riesgo y más bien podrían aumentar el riesgo de fractura. A

17. ¿Existe una diferencia entre el tratamiento de las fracturas vertebrales como No Vertebrales (Cadera, radio)?

En un estudio mencionado anteriormente entre Zoledronato vs Risedronato enfocado en tratamiento se vio un aumento de la DMO de 4.06% vs 2.71% con diferencia media 1.36% (0.67-2.05) (p=0.0001).⁸⁰ Zoledronato no es inferior y posiblemente más efectivo y más aceptable que Risedronato para tratamiento de la caída de la DMO asociada con el uso de corticoides.⁸⁰

Una RS identificó 16 estudios randomizados y controlados que incluyeron comparaciones frente a frente de diferentes drogas.

Bifosfonatos vs calcitonina: 2 estudios que compararon los efectos de los bifosfonatos y calcitonina en la incidencia de fractura. Ambos estudios fueron pequeños y en ninguno se encontró diferencias entre bifosfonatos y calcitonina para la incidencia de fractura.⁸

Bifosfonatos vs calcio: 2 estudios que compararon los efectos de bifosfonatos y calcio en la incidencia de fractura. No hubo diferencias significativas en el riesgo de fractura para bifosfonatos frente a calcio.⁸

Bifosfonatos vs Vitamina D: 1 metaanálisis y dos estudios originales no incluidos en el metaanálisis que compararon los efectos de bifosfonatos y vitamina D en la incidencia de fractura. El metaanálisis incluyó 5 estudios que compararon el efecto de bifosfonatos con análogos de vitamina D, demostrándose que los bifosfonatos son más efectivos que los análogos de vitamina D₈

Calcitonina vs Vitamina D: Identificados 3 estudios que compararon los efectos de calcitonina y vitamina D en la incidencia de fractura. Dos de los 3 estudios eran en población de alto riesgo y el otro con población de bajo riesgo. Un estudio demostró un incremento del riesgo de fractura vertebral con calcitonina relativa a vitamina D, sin embargo de que el resultado fue significativo, el IC fue muy ancho y el tamaño muestral pequeño. En los otros estudios, no hubo diferencia entre estos grupos.⁸

Calcio vs vitamina D: 1 estudio randomizado que describe el número de fracturas entre pacientes tratadas con calcio frente a vitamina D. No se halló diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fractura para calcio relativo a vitamina D para ningún tipo de fractura.

Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Zoledronato, Raloxifeno y calcitonina están aprobados para tratamiento de fracturas osteoporóticas. A

18. ¿Existe una eficacia diferente entre los distintos bifosfonatos en cuanto a la prevención y/o tratamiento de las fracturas osteoporóticas?

Un metaanálisis encontró diferencias entre varios tratamientos para la osteoporosis basándose en el RR individual para fracturas vertebrales, así se obtuvieron valores para calcio 0.77 (0.54-1.09) p0.14, Vitamina D 0.63 (0.45-0.88) p<0.01, Alendronato 0.52 (0.43-0.65) p<0.01, Risedronato 0.64 (0.54-0.77) p0.01, Calcitonina 0.79 (0.62-1.00) p0.05, Raloxifeno 0.60 (0.5-0.7) p0.01, Flúor 0.67 (0.38-1.19) p0.17. Mientras que para fracturas no vertebrales los valores encontrados fueron: calcio 0.86 (0.43-1.72) p0.66, Vitamina D 0.77 (0.57-1.04) p0.09, Alendronato 0.51 (0.38-0.69) p<0.01, Raloxifeno 0.91 (0.79-1.06) p0.24, Calcitonina 0.80 (0.59-1.09) p0.16, Risedronato 0.73 (0.61-0.87) p<0.01, Flúor 1.46 (0.92-2.32) p0.11

El NNT también marca una diferencia entre los distintos tratamiento empleados, así en el mismo metaanálisis visto a 2 años se comparó poblaciones de bajo vs alto riesgo para prevenir fracturas vertebrales y se obtuvo: Vitamina D 2252 (1515-6944) vs 94 (63-289), Alendronato 1790 (1507-2455) vs 72 (61-99), Risedronato 2315 (1812-3623) vs 96 (75-151), Raloxifeno 2381 (1894-3472) vs 99 (79-145). El NNT para prevenir una fractura no vertebral de alto riesgo encontró las siguientes diferencias: Alendronato 24 (19-37), Risedronato 43 (30-89), con efectividad no establecida para Vitamina D, Raloxifeno.

Finalmente se concluyó que las reducciones del riesgo relativo están en el orden de una mitad para Alendronato (fracturas vertebrales y no vertebrales). La reducción para Risedronato está ligeramente más alta que un tercio para fracturas vertebrales y un cuarto para fracturas no vertebrales. El efecto de Alendronato es mayor que Risedronato.¹¹

En el año 2002 una revisión de metaanálisis para el tratamiento de la osteoporosis encontró que para fracturas vertebrales Alendronato es 1/2 efectivo vs Risedronato que es un 1/3; mientras que para fracturas no vertebrales la comparación fue 1/3 vs 1/4 respectivamente.¹¹

Posteriormente en el año 2005 un metaanálisis mostro una significativa reducción en el RR de fractura no vertebral para Alendronato (RR=0.86; 95% CI: 0.76-0.97, P =0.012) y Risedronato (RR=0.81; 95% CI: 0.71-0.92, P =0.001) con eficacia antifractura no vertebral frente a otros medicamentos.¹⁹

Un estudio RCT realizado entre 1053 mujeres de 78 centros, randomizadas a recibir Alendronato o Risedronato, encontró incrementos significativos y mayores en la DMO de cadera con Alendronato (3.4%) vs Risedronato (2.1%) a 12 meses (p<0.001) e igualmente a 6 meses (p<0.001), mayores reducciones en todos los marcadores óseos con Alendronato (p<0.001); sin embargo no hubo diferencias significativas para eventos gastrointestinales entre los dos tratamientos.

Se concluyó en este estudio frente a frente que a 12 meses Alendronato produjo mayores incrementos en la DMO y mayores reducciones de los marcadores óseos que Risedronato.³⁸

Posteriormente una extensión de este estudio vio que Alendronato produjo grandes incrementos en la DMO a 24 meses, más que Risedronato (ALE 4.6% vs RIS 2.5%, p=0.001). Se vio igualmente reducciones significativas y mayores en los marcadores óseos con Alendronato comparados a Risedronato y no hubo diferencias en eventos gastrointestinales o tasas de abandono.

Pacientes recibiendo 70mg semanales de Alendronato tuvieron mayores incrementos de DMO, mayor sostenimiento de la DMO, mayores reducciones de marcadores óseos que los pacientes que recibieron Risedronato semanal a 35mg después de 24 meses, sin diferencias en la tolerabilidad gastrointestinal.³⁹

Dos estudios randomizados, doble ciego, encontraron en una comparación entre Zoledronato y Alendronato, donde el primero bajo los niveles de marcadores de reabsorción ósea en mayor proporción que el segundo (p <0.0001), con eventos adversos en porcentajes similares (91.3% con Zoledronato y 86.4% con Alendronato).^{70,71} Hallazgos confirmados como efectivos a través de biopsias óseas.⁷¹

Alendronato e Ibandronato fueron comparados en el estudio MOTION con una media de cambios de 5.1% y 5.8% en columna lumbar, 2.9% y 3.0% en cadera total con Ibandronato y Alendronato respectivamente. Las ganancias en DMO de trocánter y cuello femoral fueron similares con ambos tratamientos. Se concluyó que Ibandronato mensual es clínicamente comparable a Alendronato semanal en incrementar la DMO de columna lumbar y cadera total después de 1 año.⁶⁶

No se encontró grandes diferencias en el riesgo de fractura no vertebral a 12 meses entre Risedronato (RR 1.01, 0.85-1.21) o Raloxifeno (RR 1.18, 0.96-1.46) y Alendronato.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, realizado en 833 pacientes con antecedentes de uso de corticoides sistémicos y divididos para recibir Zoledronato o Risedronato (prevención y

tratamiento); encontraron que el primero no fue inferior y si superior a Risedronato para aumentar la DMO de columna lumbar. Para prevención la diferencia fue 2.60% vs 0.64% con diferencia media de 1.96% (1.04-2.88) con $p < 0.0001$. Se concluyo que Zoledronato no es inferior y posiblemente más efectivo que Risedronato para la prevención de la caída de la DMO asociada con el uso de corticoides.⁸⁰

Otros estudios complementarios no encontraron diferencias para la prevención de fracturas vertebrales entre Risedronato y Etidronato, Raloxifeno y Alendronato; aunque este último si encontró diferencias en fracturas vertebrales moderadas a severas entre Alendronato (3/713) y Raloxifeno (0/699) $p < 0.04$ ¹⁵

Una revisión a base de 6 estudios que evaluaban Alendronato, Ibandronato y Risedronato entre 14083 mujeres, vio que la reducción del riesgo de fractura vertebral vario entre 41-62%. Con un 44-48% para Alendronato; 41-49% para Risedronato y 62% para Ibandronato.¹⁸

Para fracturas no vertebrales se han encontrado estudios con diferentes resultados. Uno de ellos vio un 40% de riesgo para fracturas no vertebrales entre usuarios de calcitonina nasal vs usuarios de Alendronato.¹⁴

Otro vio que la magnitud del efecto en la fractura de cadera parece ser similar para la fractura no vertebral para cada droga, pero difiere entre las diferentes drogas. Basados en datos actuales, Alendronato reduce el riesgo de fractura de cadera y no vertebral en 49-55%, Risedronato 26-27%; con insuficiente o inconsistente evidencia para estas fracturas con Ibandronato, calcitonina o Raloxifeno.¹⁷ Dato confirmado en la guía de práctica clínica europea para el manejo o tratamiento osteoporosis.²³

Reid en el 2009 en un estudio RCT, doble ciego, en 833 pacientes con antecedentes de uso de corticoides sistémicos y divididos para recibir Zoledronato o Risedronato (prevención y tratamiento); encontraron que el primero no fue inferior y si superior a Risedronato para aumentar la DMO de columna lumbar. En prevención la diferencia fue 2.60% vs 0.64% con diferencia media de 1.96% (1.04-2.88) con $p < 0.0001$; mientras que en tratamiento fue 4.06% vs 2.71% con diferencia media 1.36% (0.67-2.05) ($p = 0.0001$). Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de Zoledronato pero transitorios a los 3 días post infusión IV.⁸⁰

En el mismo año un metaanálisis que incluyo 7 estudios randomizados y controlados con placebo para Zoledronato (1), Alendronato (3), Ibandronato (1) y Risedronato (2); encontró que hay un 98% de probabilidad que Zoledronato muestre la mayor reducción en fracturas vertebrales de los 4 bifosfonatos comparados con un OR 0.28 (0.22; 0.35); frente a 0.54 (0.39-0.75) de Alendronato, 0.57 (0.36-0.92) de Ibandronato y 0.49 (0.34-0.69) de Risedronato. Alendronato, Ibandronato y Risedronato mostraron reducciones comparables en fracturas vertebrales.²⁰

Dentro de los bifosfonatos no se ha demostrado superioridad para la prevención de fracturas con ningún agente. A

Los bifosfonatos no han demostrado superioridad para la prevención de fracturas vertebrales comparados con calcitonina, calcio o Raloxifeno. A

Zoledronato proveería una eficacia anti fractura vertebral mayor que Alendronato, Ibandronato y Risedronato. A

19. ¿Cuánto tiempo es útil la administración del tratamiento farmacológico no hormonal para la prevención y/o tratamiento de la fractura osteoporótica?

Después de la iniciación del tratamiento en base a la evaluación del riesgo de fractura usando el historial de fractura, las mediciones de DMO en el contexto de la edad, es probable que el tratamiento sea requerido de por vida. Sin embargo la eficacia antifractura solamente ha sido evaluada lo que duran los estudios randomizados y controlados con placebo y con doble cegamiento.

Los datos sobre seguridad existen en algunos estudios para algunos años y sugieren que es poco probable tener efectos acumulativos en el esqueleto aunque los bifosfonatos probablemente serán retenidos en el esqueleto durante años.⁴

La duración óptima del tratamiento de mujeres con osteoporosis postmenopáusica es incierta ^(16,21,22)

Tonino et al estudiaron 994 mujeres con osteoporosis y que recibieron Alendronato a 7 años, donde el tratamiento en C. Lumbar aumentó la DMO con 5mg 8.2% y con 10mg 11.4%.

El incremento de la DMO parece ser lineal luego de 18 meses. Cada año de tratamiento adicional incrementa la DMO de C. Lumbar: 0.58% con 5mg 0.83% con 10mg. La proporción de mujeres cuya columna lumbar aumento la DMO fue 88% con 5mg y 97% con 10mg. La disminución de la estatura a 3 años fue 1mm/año con Alendronato vs 1.5 con Placebo (p 0.005)

No hubo evidencia de aumento de fracturas o perdida de estatura después de parar Alendronato vs los que continúan.²⁹

Posteriormente un estudio de 1099 mujeres habían recibido Alendronato por 5 años como parte del estudio FIT fueron enroladas en una extensión con el objetivo de comparar los efectos de discontinuar Alendronato después de 5 años vs continuar por 10 años. Las mujeres que continuaron con placebo por 5 años bajaron su DMO en cadera -2.4% (p <0.001) y columna -3.7% (p <0.001). Pero los niveles permanecían iguales o por encima de los pre tratamiento hace 10 años; mientras que los marcadores óseos aumentaron pero con niveles iguales o por debajo de los valores pre tratamiento.

El riesgo acumulativo de fracturas no vertebrales no fue significativamente diferente entre aquellos que continuaron el tratamiento (19%) y los que interrumpían el mismo (18.9%).

Sin embargo, en aquellos que continuaban, hubo un significativo menor riesgo de fracturas vertebrales clínicas RR 0.45 (0.24-0.85) (2.4 % vs frente a placebo 5.3%); pero no hubo una reducción significativa para fracturas vertebrales morfométricas RR 0.86 (0.60-1.22)

Estos resultados sugieren que para algunas mujeres, discontinuar Alendronato a los 5 años no parece incrementar el riesgo de fractura. Sin embargo, mujeres en alto riesgo de fracturas vertebrales clínicas pueden beneficiarse de continuar el tratamiento más allá de los 5 años.

Estudios con continuidad de Alendronato por periodos tan largos como 10 años mostraron que los incrementos en la DMO son mantenidos por lo menos para ese tiempo.^{16,22,41}

Otro estudio mostro que los efectos en DMO de CL y cadera son mantenidos por al menos 2 años luego de discontinuar el tratamiento en pacientes viejas, pero no en pacientes jóvenes.^{5,29}

Con Risedronato en una extensión de un estudio de fracturas vertebrales, randomizado, doble ciego, controlado con placebo a 3 años, por un lapso de 2 años más (total 5 años); se vio que los incrementos en la DMO de columna y cadera que fueron vistos en los 3 primeros años fueron mantenidos o incrementados en los 2 años siguientes al igual que los resultados de fracturas. La media de cambio a 5 años fue 9.3% en C. L (P < 0.001). Significativas y rápidas disminuciones de marcadores óseos también fueron mantenidas en los 2 años de extensión.

El riesgo de nueva fractura vertebral fue significativamente reducido con Risedronato en los años 4 y 5 en 59% (19-79%), p=0.01, comparado con 49% de reducción en los 3 primeros años.

Este estudio demuestra que los efectos de Risedronato a 3 años en la fractura vertebral y DMO son mantenidos en los dos años siguientes.⁴⁹

Mellström y colaboradores evaluaron la continuación por 2 años de un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, llevado por 5 años (total 7 años).

Los incrementos de DMO después de 5 años fueron mantenidos o incrementados durante los años 6-7; en columna lumbar la DMO aumento después de 5 y 7 años 8.8 y 11.5%, respectivamente.

Se vio que la incidencia de nuevas fracturas vertebrales durante los años 6-7 fue similar entre los dos grupos de tratamiento (3.8%). La incidencia de fracturas vertebrales no cambio en los años 6-7 del grupo Risedronato, comparado con los años 4-5, mientras una significativa reducción fue observada en el grupo placebo que se cambió a Risedronato durante los años 6-7.

La incidencia de fracturas no vertebrales fue 7.4% y 6% en los grupos Risedronato/placebo y solo Risedronato respectivamente, durante los años 6-7. ⁵⁰

Para Zoledronato Grey y colaboradores en un estudio ciego, randomizado, controlado con placebo a 2 años, entre 50 mujeres postmenopáusicas con osteopenia; vieron que Zoledronato disminuyó los marcadores bioquímicos en un 38% respecto a placebo (p <0.0001), viéndose que las diferencias entre marcadores bioquímicos fueron iguales a 12 y 24 meses. Se concluyó que el efecto antiresortivo de Zoledronato es sostenido por al menos 2 años, por lo que la administración de Zoledronato a intervalos de 2 años puede estar asociada con eficacia antifractura.⁷⁹

Descontinuar Alendronato después de 5 años No parece aumentar el riesgo significativo de fractura. Sin embargo mujeres con alto riesgo de fractura vertebral clínica pueden beneficiarse con una extensión a 5 años.

A

Tratamientos largos con Alendronato, Risedronato, Raloxifeno resultan en largos efectos en la DMO de columna lumbar. Este no es el caso de vitamina D, calcitonina o calcio. B

La duración óptima del tratamiento de mujeres con osteoporosis postmenopáusicas aun sigue siendo incierta. B

La identificación del tratamiento óptimo a largo plazo debería ser el objeto de futuras investigaciones y hasta que esto sea clarificado, debe ser asumido que el manejo a largo plazo es requerido. B

20. ¿Cuál es la utilidad de la terapia combinada para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas?

Combinación y tratamientos secuenciales

Estos tratamientos incluyen el concomitante o secuencial uso de medicamentos compartiendo el mismo modo de acción (2 o más agentes resorptivos) o agentes con diferentes actividades (antiresorptivo + anabólico).

Una importante pregunta es cuando la combinación de un antiresorptivo y un agente anabólico como PTH, puede proveer una ventaja terapéutica por explotación de los diferentes mecanismos de acción en el hueso.

La combinación de SERMs y bifosfonatos no parece ser deletérea para el hueso, pero el uso de la combinación permanece cuestionable en términos de reducción de fractura y desde una perspectiva fármaco económica.

Pacientes pre tratados con antiresorptivos que no han logrado una respuesta terapéutica completa, son buenos candidatos para tratamiento con agentes anabólicos.

La mayoría de los hallazgos sugieren que la combinación de 2 o más antiresorptivos resulta en un efecto más pronunciado en la DMO que el inducido por solo un agente, pero todavía no se ha podido demostrar este mismo efecto en el riesgo de fractura.

Diversos estudios RCT han analizado la eficacia de combinaciones de fármacos sobre la DMO, demostrando, en general, un efecto aditivo. No hay datos que demuestren que las combinaciones mejoran la eficacia antifractura de los fármacos individuales.^{2,4,5}

Una excepción general a esta regla, ya mencionada, sería la adición de calcio y, en determinadas poblaciones de riesgo, vitamina D a los diversos fármacos³, aunque algunos estudios han reportado que la adición de bifosfonatos a TRH o a Raloxifeno confiere beneficios adicionales con respecto a la DMO comparado con la monoterapia^{4,22}.

La combinación de un agente antiresorptivo con teriparatide u hormona paratiroidea puede alterar la DMO y la respuesta ósea, dependiendo del agente antiresorptivo; pero no tiene efectos aditivos en la DMO.^{5,22}

Hasta que no existan más pruebas, la posibilidad de sumar efectos secundarios, así como el aumento de coste del tratamiento desaconsejan el uso de las combinaciones de fármacos para la prevención o tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. A

21. ¿Qué impacto tiene el antecedente de fractura en el tratamiento farmacológico no hormonal?

La osteoporosis Society of Canada, recomendó que todas las mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años sean evaluadas por la presencia de factores de riesgo para osteoporosis, para identificar aquellas que requieran alguna intervención médica con la finalidad de reducir la fractura de fragilidad.

Una guía de práctica clínica evaluó cerca de 94 estudios de cohorte y 76 casos control, identificando cerca de 80 factores considerados relacionados a la fractura osteoporótica.

Después de revisar la literatura se escogieron 4 factores con mayor evidencia, de los cuales destaca el antecedente de fractura.²

Una fractura de fragilidad previa incrementa el riesgo para una siguiente fractura, el riesgo es 1.5 a 9.5 dependiendo de la edad de la evaluación, número de fracturas previas y el sitio de la fractura.

Las fracturas vertebrales han sido las mejor estudiadas en este sentido. La presencia de una fractura vertebral previa incrementa el riesgo de una segunda fractura vertebral en 4.4 veces, en muñeca 1.4 y húmero proximal 1.8.^{2,12}

Un estudio realizado por Lindsay R et al demostró que el 20% de aquellos que tuvieron una fractura vertebral previa, volvieron a sufrir una nueva fractura dentro del siguiente año.²

Las fracturas vertebrales también son indicadores de riesgo incrementado para fracturas de fragilidad en otros sitios como cadera. La combinación de una fractura vertebral y baja DMO fue asociada con el doble de riesgo a 3 años para fractura de cadera (de 3% a 6%) en mujeres sobre los 70 años² o 2.3 veces según el estudio.^{2,12}

Las fracturas de muñeca también predicen fracturas en otros sitios aumentando el riesgo de fractura de cadera en 1.9 veces, vertebral 1.7, húmero proximal 2.4 y de nueva fractura en muñeca en 2.4.¹²

Pacientes con fractura de cadera están en riesgo incrementado de una segunda fractura de cadera en 2.3, de fractura vertebral en 2.5, de muñeca en 1.4 y de húmero proximal en 1.9.²

Finalmente si es en húmero proximal la posibilidad de repetir en el mismo sitio es 1.9, en cadera 2.0, vertebral 1.9 y muñeca 1.8¹²

Agrupando los resultados de todos los estudios y para todos los sitios de fractura, el riesgo de fractura subsecuente entre aquellos con una fractura previa en cualquier sitio es 2.2 veces mayor que aquellos sin una fractura de fragilidad previa (1.9–2.6)²

El antecedente de fractura determina una menor costo efectividad del tratamiento contra la osteoporosis y un mayor impacto en la reducción de fracturas A

Una fractura de fragilidad previa incrementa el riesgo para una siguiente fractura no solo en el sitio mismo de la fractura sino también en otros sitios. A

22. ¿Es costo efectivo el tratamiento farmacológico no hormonal para la osteoporosis?

En el 2001 en un estudio randomizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, a 3 años, que estudio los efectos del Alendronato vs placebo en la fractura relacionada a utilización de sistemas de salud y costos; vio que Alendronato disminuyó significativamente la proporción de pacientes con fractura que usaron sistemas de salud en un 25% (p 0.038), disminuyó los costos por fractura cadera en un 58% o 181 dólares por paciente randomizado (p 0.036) y bajo los costos de toda fractura en 35% o 190 dólares (p 0.114).³³

Schousboe, J y colaboradores en el 2005 vieron que las mujeres postmenopáusicas entre 55 y 75 años con un valor T en cuello de fémur entre 1.5 y 2.4, sin factores de riesgo adicionales, el costo por calidad de año de vida ganado varió de \$70 000 a \$332 000, dependiendo de la edad y DMO de cuello femoral. Se concluyó que Alendronato para mujeres postmenopáusicas con un valor T mejor que -2.5 DS y sin historia de fracturas clínicas u otra DMO, independiente de los factores de riesgo para fractura NO es costo efectivo.³⁶

Un reciente GPC examinó el costo utilidad y costo efectividad de los diferentes tratamientos para la osteoporosis establecida. Este estudio comparó tratamientos usando el costo por calidad de vida año ganada (QALY). Se usó un umbral de 30.000 euros o menos por QALY para representar costo efectividad. Usando un modelo económico desarrollado por los autores, a una

edad de 50 años solamente la TRH y el calcio con vitamina D fueron considerados costo efectivos. En grupos de mayor edad un rango más ancho de tratamientos, incluido TRH, calcio con o sin vitamina D y los bifosfonatos fueron considerados costo efectivos.⁴

El costo por QALY se reduce dramáticamente con la edad. Asumiendo los riesgos de una mujer con osteoporosis severa, el no tratamiento tuvo un costo por QALY bajo £35.000 a los 50 años de edad. A los 60 años de edad, el costo por QALY de Raloxifeno fue £26.000 asumiendo ningún impacto en fracturas de cadera, y £31.000 asumiendo los eventos adversos. Sin embargo estos resultados son conducidos por el efecto en cáncer de seno y las asunciones hechas con respecto a este estado de la enfermedad. Ninguna otra intervención tuvo un costo por QALY bajo £35.000

A los 70 años de edad, el costo por QALY disminuye significativamente para Alendronato y Risedronato, con £10.000 y £15.000 respectivamente. Finalmente a los 80 años de edad, Alendronato y Risedronato también disminuyeron su valor. Raloxifeno asumiendo ningún efecto en la fractura de cadera, tuvo un costo por QALY de £28.000.

Raloxifeno (asumiendo ningún efecto en fractura de cadera) tuvo un costo por QALY bajo 30.000 en todas las edades; sin embargo, esto se manejó de nuevo por las asunciones de cáncer de seno.

Los resultados para 80 años de edad en todos los escenarios deben ser tratados con precaución porque cada intervención no ha sido probada en este grupo de edad.

Los resultados para Raloxifeno deben ser tratados con precaución porque el mayor impacto en calidad de vida es por el efecto en el cáncer de seno y no en las fracturas óseas.¹²

La costo efectividad a los 50 años fue: Alendronato 33621 (23871-77272), Risedronato 42268 (30154-78619), Raloxifeno 31189 (24974-42183). A los 60 años: Alendronato 39733 (28022-72990), Risedronato 46596 (33166-84694), Raloxifeno 20696 (16154-31933). A los 70 años Alendronato 16934 (9742-44277), Risedronato 22001 (13991-43226), Raloxifeno 29993 (24487-40860) y finalmente a los 80 años encontramos Alendronato 697 (dominando a 30663), Risedronato 5022 (dominando a 27253), Raloxifeno 21183 (16247-32452).

Se concluye que a los 50 y 60 años de edad la droga con mayor costo efectividad es Raloxifeno. A los 70 y 80 años de edad la droga más costo efectiva es Alendronato seguida de Risedronato. Sin embargo a los 80 años esta recomendación debe ser aplicada con precaución debido a que las conclusiones de eficacia tienen una evidencia débil, así como las mujeres a esta edad sólo representan una minoría pequeña de pacientes en los estudios randomizados y controlados.

El óptimo orden de intervenciones para cada edad seria:

50: no tratamiento

60: Raloxifeno, no tratamiento

70: Alendronato, Risedronato, Raloxifeno, no tratamiento.

80: Alendronato, Risedronato, Raloxifeno, no tratamiento.

*** Evaluando el efecto de un doble riesgo de fractura**

A los 50 años la droga más costo efectiva es Alendronato, seguida de Risedronato. A los 60 años sigue siendo Alendronato pero seguido de Risedronato y Raloxifeno. Para la edad de 70 años persiste Alendronato seguido de Risedronato.

A los 80 años Alendronato y Risedronato dominan el tratamiento aunque les sigue Raloxifeno.

El óptimo orden de intervenciones para cada edad:

50 Alendronato, Risedronato, Raloxifeno, no tratamiento

60 Alendronato, Raloxifeno, Risedronato, no tratamiento

70 Alendronato, Risedronato, Raloxifeno, no tratamiento.

80 Alendronato, Risedronato, Raloxifeno, no tratamiento.

Evaluando el efecto de un cuádruple riesgo

En todas las edades fue Teriparatide la droga más costo efectiva, con costos de £50,000, £50,000, £30,000 (si se asume ningún efecto en fracturas no vertebrales el costo sube a £50.000), £20,000 (asumiendo efecto en todas las fracturas); en mujeres de 50, 60, 70 y 80 años respectivamente.

***costo efectividad en pacientes SIN fractura previa y valor T <2.5**

Alendronato: el costo por QALY es alto en pacientes sin una fractura previa y está en £40.460 (27.995-76.967) a los 70 años, pero no a los 80 años con un valor de 12.181 (888-66.984).

Risedronato fue una de las pocas intervenciones con datos de eficacia en pacientes con osteoporosis. El costo a los 70 años fue 98.855 (56.051) mientras que a los 80 fue 17.240 (7.230-40.528).

Raloxifeno: los datos de eficacia para fracturas vertebrales fueron tomados solamente de pacientes con osteoporosis debido el efecto no significativo en fracturas no vertebrales. El costo a los 70 años fue 18.664 (13.830-29.010) y a los 80 fue 27.483 (21.076-41.821).

Una GPC consideró la efectividad clínica para Alendronato, Risedronato, Ranelato, Raloxifeno; todas estas drogas con probada eficacia para reducir fracturas vertebrales pero con diferencias para reducir fracturas de cadera. Se vio que Risedronato, Ranelato, Raloxifeno fueron dominados por Alendronato; esto es debido a que estas drogas tienen un costo más alto que Alendronato, pero no son más eficaces. Estas otras drogas diferentes de Alendronato son costo efectivas solamente para pacientes en alto riesgo de fractura. Por lo tanto en mujeres que no pueden recibir Alendronato las otras drogas debían ser recomendadas al mismo nivel de riesgo de Alendronato.9

Raloxifeno es costo efectivo entre pacientes con bajo riesgo de fractura y entre 50-60 anos, y para los 70-80 años lo son Alendronato y Risedronato. A

Cuando un riesgo doble es asumido Alendronato y Risedronato son considerados costo efectivos en todas las edades. A

Si se estima un cuádruple riesgo de fractura Teriparatide es considerada costo efectiva en todas las edades. A

El costo efectividad de Raloxifeno depende de la inclusión de beneficios de salud derivados de la reducción de la incidencia de cáncer de seno. A

Para pacientes sin fractura Alendronato predomina sobre Risedronato, Raloxifeno y Ranelato.

Alendronato para mujeres postmenopáusicas con un valor T mejores que -2.5 DS y sin historia de fracturas clínicas u otra DMO, independiente de los factores de riesgo para fractura NO es costo efectivo. B

Risedronato, Ranelato, Raloxifeno son costo efectivas solamente para pacientes en alto riesgo de fractura debido a que tienen un costo más alto que Alendronato, pero no son más eficaces. A

23. ¿Qué efecto tiene la adherencia de la paciente en la efectividad del tratamiento?

El termino adherencia es definido como hasta qué punto la conducta de salud de una persona es consistente con el consejo médico.

La conducta de salud se refiere no solo a la decisión de tomar una medicación a la frecuencia prescrita, pero también a su conformidad con las dosificaciones recomendadas, tiempo e instrucciones.

La adherencia es sinónimo con el término “compliance”. Persistencia es definida como la duración del tratamiento, mientras que no persistencia es definida como la discontinuación del tratamiento sin recomendación médica.

Un resumen de la literatura fue desarrollado enfocándose en 1) el efecto de la adherencia y persistencia a medicaciones para osteoporosis en fracturas, 2) rangos de adherencia y persistencia de las medicaciones para prevenir osteoporosis y 3) los factores que afectan la adherencia y persistencia de medicaciones para tratar o prevenir osteoporosis.⁸

Efecto de la adherencia y persistencia del tratamiento para la osteoporosis en RCTs.

Entre todos los estudios randomizados y controlados, se vio que en 27 estudios que midieron adherencia, solo 10 reportaron rangos de adherencia y de estos 5 incluyeron en su análisis adherencia a la terapia.

5 estudios reportaron altos grados de no adherencia con calcio, dos estudios vieron porcentajes de 57% y 63% para calcio y calcio + vitamina D.

5 estudios reportaron rangos de adherencia con bifosfonatos, uno de ellos con Alendronato reportó que 81% pacientes al menos tomaron 70% de su droga con una reducción del 60% de fracturas vertebrales.

También se reportaron 3 estudios RCTS que reportan altos rangos de adherencia con Risedronato, de los cuales uno reportó que 98% en tratamiento semanal tomaron al menos 80% de su medicación mientras que otro reporta 100% de adherencia. En ninguno de los estudios se hizo análisis de adherencia.

Efectos de la adherencia y persistencia de medicaciones para la osteoporosis en fracturas en estudios observacionales.

Se identificaron 3 estudios observacionales que evaluaron el efecto de la adherencia o persistencia en el riesgo de fractura. Huybrechts y colaboradores identificaron una cohorte de 38.120 mujeres osteoporóticas a 5 años, de las cuales $\frac{3}{4}$ tuvieron baja adherencia, y esta fue asociada con un 17% de incremento del riesgo de fractura, 37% de incremento de todas las causas de hospitalización y de costos de la misma.

Siris uso dos largos estudios en mujeres que recibieron Alendronato o Risedronato a 5 años, encontrando 25% de reducción de fracturas osteoporóticas con adherencia al tratamiento, 29% de reducción de fracturas no vertebrales y 45% de reducción de fractura de cadera.

Adherencia

10 estudios evaluaron la adherencia de medicamentos para osteoporosis. El servicio de salud de Canadá evaluó a bifosfonatos, TRH y calcitonina y encontró una adherencia menor al 50% a 5 años.

Otro estudio evaluó datos de 49 centros de salud en USA, identificó 18.882 mujeres osteoporóticas en tratamiento con bifosfonatos, calcitonina, Raloxifeno o estrógenos a 5 años. La adherencia tuvo fallas de 47% a 3 meses, 70% a un año y 77% a 3 años.

Un largo estudio del US managed care database encontró una adherencia media de 61% para Alendronato, 58% para Risedronato y 54% para Raloxifeno.

También se identificaron 2 estudios controlados. En un estudio se vio adherencia de 78% con calcio y vitamina D. El otro estudio examinó adherencia entre mujeres españolas recibiendo Alendronato o Raloxifeno y vio que Raloxifeno tuvo mejor adherencia, aunque el estudio fue correalizado por la industria de Raloxifeno.

Incluso cuando los pacientes están técnicamente tomando sus medicaciones, técnicas inapropiadas pueden inhibir la absorción de correctas dosis o incrementar la probabilidad de efectos secundarios.

Persistencia

Se identificaron 12 estudios que reportan rangos de persistencia para medicaciones de osteoporosis. 9 de estos estudios usaron bases de datos grandes.

Después de un año de tratamiento en un estudio se vio 45% de abandono, y a 5 años un 52%. Otro estudio examinó una base de datos de Canadá (CANDOO) y encontró que mujeres con Alendronato diario o TRH siguieron tomando su medicación a un año en 86%, mientras que a 2 y 3 años fue un 77 y 70% respectivamente.

Weycker y col encontraron un rango de persistencia entre pacientes con bifosfonatos, calcitonina, TRH o Raloxifeno de 47% a un año y 77% a 3 años. En otro estudio se vio discontinuación a un año con Alendronato de 79%, 81% con Risedronato y 84% con Raloxifeno.

La base de datos Kaiser Permanente of Northern California verificó una persistencia de Alendronato semanal a un año del 50%.

Factores que afectan la adherencia y persistencia de tratamientos de osteoporosis.

Se identificaron 25 estudios con factores que pueden afectar la adherencia o persistencia de los medicamentos: efectos secundarios, ausencia de síntomas, comorbilidades, edad, etnia, estatus socio económico y regímenes de dosis.

Efectos secundarios de las medicaciones

Se identificaron 5 estudios que documentan los efectos secundarios como factores contribuyentes de no persistencia. En 2 estudios observacionales no randomizados vieron que la causa más frecuente de discontinuación fueron los efectos secundarios. Otro estudio encontró que 2/3 de las pacientes que descontinuaron la terapia citaron los efectos secundarios como la principal razón del abandono. La segunda razón fue el miedo a presentar en algún momento dichos efectos.

Ausencia de síntomas

Se identificaron 4 estudios que documentaron la ausencia de síntomas como una razón para la no persistencia de la medicación contra la osteoporosis.

Pacientes con osteoporosis que no han sufrido una fractura osteoporótica y que no sufren los síntomas de la enfermedad son más propensos a no persistir el tratamiento.

Un estudio retrospectivo de cohorte vio que una historia de fractura o un diagnóstico basado en comprobación de la DMO eran asociadas independientemente con incrementos de la persistencia.

Sin embargo una historia de fractura previa no fue asociada con rangos de discontinuación entre los participantes en un estudio randomizado controlado.

Condiciones de comorbilidad

Pacientes con condiciones de comorbilidad pueden ser menos afines a adherirse al tratamiento. Se encontró 2 estudios que implicaron comorbilidad. En un subanálisis de adherencia de los datos del estudio FIT se vio que los mejores predictores de discontinuación fueron una pobre salud relacionada y la presencia de 4 o más síntomas depresivos.

Edad

Dos estudios encontraron que la edad joven se asocia en una pobre adherencia, mientras que Solomon y col vieron que la edad joven predice independientemente un incremento de la persistencia. Un estudio de la base de CANDOO vio que el aumento de la edad fue un factor predictor independiente de adherencia a la medicación. Finalmente el estudio randomizado FIT no encontró asociación entre la edad y discontinuación.

Etnicidad y estatus socioeconómico

Se encontraron 4 artículos que estudian la etnicidad y el estatus socio económico como factores que afectan la adherencia y persistencia a la medicación contra la osteoporosis. Algunos aspectos del estatus como nivel de educación pueden influenciar la probabilidad de adherencia al tratamiento. Adicionalmente la etnicidad y las creencias culturales también pueden influenciar la adherencia.

Unson y col en un estudio controlado con placebo que valoró calcio y vitamina D, demostró que la minoría de los participantes y aquellos con bajo nivel de educación e ingreso tenían menos adherencia que participantes de raza blanca y con alto nivel socio económico.

Regímenes de dosis

Se identificaron 8 artículos que estudiaron la dosificación de la medicación y la no adherencia y la no persistencia.

Una base de datos de UK vio que la no persistencia con la terapia fue significativamente asociada con el auto reporte de dificultad para toma de medicación debido a dosificación demasiado frecuente.

Las dosis demasiado frecuentes fueron asociadas con un incremento de la probabilidad de discontinuación de los regímenes diario y semanal.

Dos estudios verificaron la preferencia de pacientes a regímenes de dosificación menos frecuentes, en los cuales el 96% en un estudio y 86% en otro prefirieron el cambio de Alendronato diario a semanal; y la mayoría expresaron que el régimen semanal les permitiría lograr la adhesión a largo plazo (87.5% vs. 8.5%).

Similarmente un estudio basado en bases de datos de 30 centros de salud reveló que los bifosfonatos semanales tienen un mayor cumplimiento que el tratamiento diario 69% vs. 58%).

En un análisis multivariado ajustando otros factores de riesgo, la dosificación fue el más fuerte predictor de discontinuación.

Otra revisión de 211,319 pacientes de la US pharmacy database demostró que solo un 1/3 en tratamiento diario comparado con 45% de las usuarias semanales, logran una adecuada adherencia.⁸

Un GPC de la sociedad europea para el manejo de la osteoporosis estima que la no adherencia es un amplio problema de salud, estimándose que solo la mitad de los pacientes cumple el tratamiento a largo plazo. La pobre adherencia al tratamiento es común en osteopenia y osteoporosis.

En condiciones asintomáticas como la osteoporosis el nivel de amenaza percibida a la salud no motiva al paciente para adherir a la terapia, además el riesgo de no adherencia aumenta con la duración del tratamiento.

La pobre adherencia es asociada con efectos adversos, con disminuciones ligeras del remodelado óseo, pequeñas ganancias en DMO y un significativo incremento del riesgo de fractura.

El mejoramiento de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis requiere una efectiva comunicación con las pacientes para identificar un temprano declinar. Además contribuyen tratamientos amigables y simplificados.²³

Otra GPC encontró datos de 14 estudios randomizados y controlados con placebo que indicaron que entre 81 y 100% de las pacientes persistieron con bifosfonatos en el primer año de tratamiento, con bajos rangos de persistencia de entre 51% y 89% en el tercer año de tratamiento (8 estudios).

Para Raloxifeno se vio que solo 18% de las pacientes que iniciaron el tratamiento no interrumpieron su medicación, y solo el 44% continuaron el mismo a 2 años. Los datos de adherencia fueron reportados desde 2 estudios randomizados y fueron similares para Ranelato de estroncio y placebo a 3 años.⁹

Evidencia para adherencia (10 estudios observacionales) y persistencia (12 estudios observacionales) con Alendronato, Risedronato, Calcitonina, Calcio, Raloxifeno, Vitamina D vieron que ambas son pobres en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. B

Las causas de abandono en estudios observacionales son: efectos secundarios, ausencia de síntomas de base, comorbilidades, etnia, estatus socio económico y regímenes de dosificación. B

Pacientes con mayor adherencia al tratamiento mejoran la DMO y disminuyen el riesgo de fractura. A

Tratamientos espaciados y sencillos mejoran la adherencia y persistencia al tratamiento de la osteoporosis. B.

24. ¿Qué medicamento no hormonal es indicado como de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas?

Debido a la buena calidad de la evidencia que muestra que los bifosfonatos reducen el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera; estos son opciones razonables a considerar como terapia de primera línea, particularmente para pacientes que tienen alto riesgo de fractura de cadera.²¹

La calcitonina nasal o parenteral es usada como de primera línea para el dolor asociado con fracturas vertebrales agudas²

Los bifosfonatos son considerados como la terapia preventiva de primera línea en mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea: A

Los bifosfonatos son la primera línea de tratamiento para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, especialmente aquellas con fracturas vertebrales pre existentes: A.

Bifosfonatos son la primera línea de tratamiento en pacientes que requieren terapia con corticoides en forma prolongada: A

La calcitonina nasal o parenteral es un tratamiento de primera línea para el dolor asociado con fracturas vertebrales agudas A.

25. ¿Cuáles medicamentos son considerados de segunda línea?

Después de los bifosfonatos que fueron considerados como de primera línea, le siguen una serie de medicamentos que puede entrar en la categoría de segunda línea.

La calcitonina es considerada medicamento de segunda línea para la prevención de fracturas vertebrales, sobre todo las recurrentes. Para fracturas no vertebrales no se ha demostrado efecto significativo.

La calcitonina nasal es considerada tratamiento de segunda línea para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis B

26. ¿Qué evidencia tiene la calcitonina para el tratamiento osteoporótico?

Una revisión sistemática realizada por Cranney que incluyó 9 estudios para evaluar eficacia en prevención y tratamiento de la osteoporosis pero inducida por corticoides encontró que calcitonina fue más efectiva que placebo en preservar masa ósea de columna lumbar después de 6 y 12 meses de tratamiento, con una WMD de 2.8% (1.14-4.3) y 3.2% (0.3-6.1). Además la calcitonina fue más efectiva en pacientes que tomaron corticoides por más de 3 meses que en estudios de prevención en cuanto a incrementar la DMO de columna lumbar. Finalmente el RR no fue significativo para fractura vertebral 0.71 (0.26-1.89) ni para fractura no vertebral 0.52 (0.14-1.96).¹⁰⁷

Un metaanálisis posterior realizado sin discriminar la toma de corticoides y con una base de 30 estudios, verificó que calcitonina disminuyó las fracturas vertebrales con un RR de 0.46 (0.25-0.87) p 0.02 n=1404, 4 estudios. Sin embargo un estudio largo con 1108 mujeres dio un resultado no significativo con un RR 0.79 (0.62-1.00).

Para fracturas no vertebrales se vio un RR de 0.52 (0.22-1.23) p 0.14 en 3 estudios n=1481.

La DMO de columna lumbar a la dosis acumulada semanal resulto en un significativo incremento de WMD 3.74 (2.04-5.43) p <0.01 n=468, 9 estudios. En cuello de fémur la WMD fue 3.80 (0.32-7.91) p 0.07 n=513, 9 estudios.

Un metaanálisis vio que calcitonina incrementa la DMO principalmente en columna lumbar y antebrazo para dosis semanales > 250UI aunque el verdadero efecto podría ser menor que el estimado. Para fracturas vertebrales se vio reducción del riesgo aunque para fractura no vertebral esto es incierto.¹⁰⁸

Un estudio randomizado y controlado comprobó que calcitonina de salmón vía oral fue efectiva en la supresión de CTX en suero independiente de la hora de la dosis.¹⁰⁹

La calcitonina reduce el riesgo de fractura vertebral pero es considera un tratamiento de segunda línea para las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. B

Calcitonina nasal o parenteral es tratamiento de primera línea en el dolor asociado con fracturas vertebrales agudas y puede ser usada en fracturas vertebrales recurrentes A

Calcitonina no reduce el riesgo de fractura no vertebral. B

Debido a su perfil de seguridad, la calcitonina nasal puede ser considerada para su uso en mujeres premenopáusicas no embarazadas con osteoporosis D

27. ¿Son eficaces los SERMs como el Raloxifeno para la Osteoporosis?

Raloxifeno se ha visto efectivo en incrementar la masa ósea en comparación contra placebo. El estudio multicéntrico MORE realizado entre 7705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis encontró evidencia de buena calidad que la DMO se vio incrementada en columna lumbar en 2.6% y 2.7% con dosis de 60mg y 120mg respectivamente. Para cuello de fémur los incrementos se vieron en 2.1% y 2.4% respectivamente y con valores significativos para cada uno de estos incrementos ($p < 0.001$).¹⁰¹ valores encontrados en otros estudio con un adicional para cuerpo total de 1.9%.¹⁰³

Otro estudio randomizado y controlado que compara poblaciones asiáticas y caucásicas vio efectos tempranos en el incremento de la DMO como a un año en columna lumbar, con un 1.9% ($p 0.0003$).¹⁰⁶ Finalmente un metaanálisis verifico que la DMO aumento directamente con el tiempo transcurrido e independiente de la dosis empleadas. Las diferencias con placebo fueron: a un año 1.33 (0.33-2.3) en cuerpo total, 2.51 (2.21-2.82) C.L. 2.05 (0.71-3.39) antebrazo 2.11 (1.68-2.53).¹⁰⁴

Para fracturas vertebrales un estudio a 1 año confirmo disminuciones significativas de nuevas fracturas vertebrales clínicas en 68% (20-87%) $p < 0.001$, pero con disminución a 46 y 41% a 2 y 3 años. Este porcentaje de reducción fue similar a otros tratamientos anti-resortivos.¹⁰²

El estudio MORE a 3 años con Raloxifeno vs placebo determinó que 7.4% de los pacientes tuvo alguna fractura. Raloxifeno dado a 60mg presento 6.6% fractura RR 0.7 (0.5-0.8) y a 120mg 5.4% fractura RR 0.5 (0.4-0.7) vs placebo 10.1%. La frecuencia de fracturas vertebrales fue reducida en mujeres con y sin fractura previa.¹⁰¹

A 4 años Delmas y col confirmaron una reducción para nueva fractura vertebral con Raloxifeno a dosis de 60 y 120mg.

El RR a 4 años fue 0.54 (0.38-0.79) y 0.39 (0.26-0.58) con las dos dosis usadas respectivamente. Para las mujeres con fractura previa el RR fue 0.63 y 0.40 y aquellas sin fractura 0.12 y 0.29 a las dosis ya establecidas. Además no se vio diferencias para reducción de fracturas vertebrales entre el 3ero y 4to año. Se concluyó que no hubo diferencias para reducción de fracturas entre las dosis de 60 y 120mg o si existía o no fractura previa.¹⁰³

Cranney en su metaanálisis basado en 7 estudios vio que Raloxifeno disminuyó el número de fracturas vertebrales, RR 0.60 (0.5-0.7). $p < 0.01$.¹⁰⁴

Un estudio clínico y un metaanálisis no encontraron disminución de riesgo con Raloxifeno para fracturas no vertebrales, con un RR de 0.92 (0.79-1.07) $p = 0.27$.^{103, 104}

Para efectos adversos un estudio multicéntrico randomizado encontró un riesgo relativo de tromboembolismo venoso de 3.1 (1.5-6.2), sin aumento para mastalgia o aumento sangrado vaginal. Además se comprobó una reducción en la incidencia de cáncer de seno.¹⁰¹

La incidencia de eventos adversos se vio en 5.5% con placebo vs 1.8 y 1.6 con 60 y 120mg ($p < 0.001$).¹⁰³

Un metaanálisis encontró que Raloxifeno aumenta levemente el abandono por efectos secundarios 1.15 (1.00-1.33), siendo significativo para sofocos.¹⁰⁴

Un análisis del estudio MORE enfocado a eventos cardiovasculares y cerebrales no encontró diferencias significativas entre grupos de tratamiento y placebo. El porcentaje de eventos ocurridos fue: 3.7% para placebo, 3.2% con 60mg de Raloxifeno y 3.7% con 120mg. El RR de Raloxifeno fue 0.86 (0.64-1.15) con 60mg y 0.98 (0.74-1.30) con 120mg. 1035 mujeres con riesgo alto de base tuvieron menor riesgo relativo que placebo 0.60 (0.38-0.95) para ambas dosis. Se concluyó que Raloxifeno a 4 años no afecta el riesgo de eventos cardiovasculares pero reduce el riesgo en mujeres con un alto riesgo de base; y que se requieren estudios orientados a los efectos adversos.¹⁰⁵

Los marcadores óseos también fueron reducidos en forma significativa $p < 0.001$.^{103, 106.}

Raloxifeno es eficaz en disminuir el riesgo de fractura vertebral y reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres con receptores de estrógenos positivos, por lo que se recomienda su uso especialmente en mujeres con riesgo de cáncer de seno. A

Raloxifeno disminuye las fracturas vertebrales en grupos de bajo riesgo de fractura y en la mayoría de grupos de riesgo con eficacia precoz demostrada. A

Raloxifeno no es útil para prevenir las fracturas no vertebrales. A

Raloxifeno presenta un aumento de la incidencia de trombosis venosa y no debe de administrarse en mujeres con riesgo elevado para esta patología. A

Raloxifeno es terapia de primera línea en la prevención de pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con baja densidad ósea y también para tratamiento. A

28. ¿Es eficaz el Ranelato de Estroncio para incrementar la matriz ósea?

Ranelato de estroncio se ha mostrado en diversos estudios como efectivo para incrementar la DMO. En un estudio a 36 meses se vio un incremento de 14.4% para CL y 8.3% en cuello de fémur⁹¹, con incrementos similares en otros estudio⁽⁹³⁾, pero además se encontró un incremento de 9.8% en cadera⁽⁹³⁾; con valores $p < 0.001$ en todos los casos.

En casos de osteoporosis severa RE también se mostro efectivo en incrementar la DMO con valores de 15.8% en CL y 7.1% en cuello femoral.⁹⁷

A 5 años otro estudio vio que los incrementos de la DMO se mantenían con RE.⁹⁹

Otra investigación valoró los incrementos de la DMO y su relación con las fracturas, encontrándose que no hubo asociación significativa entre aumento de la DMO y nueva fractura no vertebral, pero si para un aumento en cuello de fémur y una reducción proporcional en incidencia de fractura vertebral.⁹⁶

RE redujo nuevas fracturas vertebrales en 49% en el 1er año y 41% durante los 3 años RR 0.59 (0.48-0.73) en pacientes con antecedente de fractura^{91,96} y sin antecedente de fractura⁹². Posteriormente un estudio realizó una extensión a 4 años de un estudio previo y vio que el riesgo de fractura vertebral fue reducido en 33 % $p < 0.001$. Entre los pacientes con 2 o más fracturas vertebrales prevalentes la reducción fue 36% ($p < 0.001$).⁹⁹

Para fracturas no vertebrales el estudio TROPOS realizado en 5091 mujeres evidenció una disminución del RR en 16% para todos los tipos de fracturas no vertebrales (p 0.04), una reducción del 19% en fracturas de mayor fragilidad (cadera, muñeca, pelvis, sacro, costillas, esternón, clavícula, húmero). p 0.031. Entre las mujeres de alto riesgo de fractura de cadera (>74 años y DMO cuello de fémur con < 3 DS): la disminución RR fractura de cadera fue 36% (p 0.046), disminución RR fractura vertebral 39% ($p < 0.001$) en 3640 con radiografía y 45% en pacientes con fractura prevalente.⁹³

En osteoporosis severa Roux vio a 3 años una disminución del riesgo de fracturas vertebrales en 43%, RR 0.57 (0.36-0.92), una incidencia de fracturas vertebrales 16.9 vs 29.6% con placebo.

A 4 años se vio una disminución significativa del riesgo de fractura vertebral en 35%. RR 0.65 (0.42-0.99) $p < 0.05$, y una incidencia de fracturas vertebrales 21.6 vs 32.8% con placebo. La disminución de fractura vertebral sintomática a 3 años fue 54% y a 4 años 52%.^{97,98}

A 5 años la disminución del riesgo de fractura no vertebral fue 15% RR 0.85 (0.73-0.99) y 43% en casos de alto riesgo de fractura de cadera 0.57 (0.33-0.97).⁹⁸

Finalmente una revisión sistemática Cochrane evaluó prevención y tratamiento con RE vs placebo. Se vio 37% de reducción en fracturas vertebrales RR 0.63 (0.56-0.71) y un 14% de reducción en fractura no vertebral RR 0.86 (0.75-0.98) a 3 años con 2 g diarios de RE en plan tratamiento.

Incluso las bajas dosis de RE fueron superiores a placebo, mientras que las altas dosis demostraron la más grande reducción en fracturas vertebrales e incrementos de DMO.⁹⁵

Para eventos adversos no se han encontrado diferencias significativas con placebo^{91,99,100} aunque una RS vio un riesgo aumentado de diarrea pero no para discontinuar el tratamiento y un ligero aumento de riesgo vascular y de sistema nervioso⁹⁵

La calidad de vida ganada expresada como QoL fue significativamente mejor con RE (p 0.025) y hubo menos pacientes con dolor de espalda que con placebo (p 0.005).⁹⁹

Un estudio de larga extensión investigó a 8 años los efectos de RE y se vio que la DMO de CL, CF y cadera se incrementó a través de los 8 años. Con una incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales de 13.7 y 12.0% respectivamente. A 6-8 años no hubo diferencias de la incidencia acumulada vs los 3 primeros años de los estudios originales (11.5% y 9.6%).

Finalmente un estudio valoró el costo efectividad de RE encontrando que el coste medio por paciente tratado con RE asciende a 8.898,59 euros mientras que para placebo es de 4.895,23 euros, incluyendo los costes atribuibles a las fracturas producidas. El coste incremental por QALY es de 30.121,67 euros y el coste incremental por año de vida ganado asciende a 19.200,78 euros.⁹²

Otro estudio concluye al igual que el estudio anterior que el RE es coste efectivo en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con baja DMO.⁹⁴

Hay evidencia con nivel de plata para Ranelato de Estroncio en reducción de fracturas (vertebrales y no vertebrales en menor medida) en mujeres postmenopáusicas con o sin osteoporosis. A

Ranelato de Estroncio significativamente reduce el riesgo de fractura de cadera en grupos de alto riesgo. A

Ranelato de Estroncio demuestra significativa eficacia antifractura vertebral en mujeres postmenopáusicas jóvenes entre 50-65 años con severa osteoporosis. A

29. ¿Cuál es el papel de la vitamina K en el tratamiento?

La vitamina K es importante en la función de las proteínas óseas. Los niveles circulantes de vitamina K son bajos en pacientes (> mujeres ancianas) con fractura de cadera comparados con controles y estudios observacionales sugieren que los altos niveles dietarios de vitamina K están asociados con bajo riesgo de fractura de cadera.² y la deficiencia subclínica puede estar asociada con el desarrollo de osteoporosis.⁹⁰

La vitamina K (liposoluble) ocurre naturalmente en dos formas: K1 y K2. Las versiones comerciales de la vitamina k1 son químicamente idénticas al compuesto original. La vitamina K2 comprende una familia llamada menaquinonas.

Una guía de práctica clínica encontró que la vitamina K no es eficaz en disminuir la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, pero que podría ser efectiva en el tratamiento de la osteoporosis severa; aunque sin embargo no se ha demostrado superior a calcio y vitamina D.²

El estudio randomizado y controlado ECKO, determinó que no hubo diferencias significativas en DMO entre grupos (tratamiento y control) a 2-4 años. Las fracturas clínicas se presentaron 9 vs 20 respectivamente (p 0.04), mientras que los marcadores óseos no fueron diferentes y no hubo diferencias significativas en efectos adversos. Se concluyó que 5 mg QD de vitamina K no protegen contra la disminución de la DMO relacionada con la edad pero puede proteger contra fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteopenia, aunque se necesitan más estudios.⁸⁹

Una RS sugiere que K1 se asocia con significativa reducción en el riesgo de fracturas clínicas en mujeres postmenopáusicas con osteopenia pero sin osteoporosis, a pesar del hecho que sus beneficios probablemente se habrán infravalorado por el uso de una población osteopénica en lugar de una población osteoporótica en alto riesgo de fractura.

Para k2 no hay evidencia que sugiera que esté asociada con una reducción significativa en el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

No se ha podido establecer una relación entre la dosis de 5mg de k1 usada en el estudio ECKO con los 45 mg de k2 usados en otros estudios.

Vitamina K1 tuvo un RR 0.46 (0.22-0.99) para fracturas vertebrales, de cadera y otras fracturas, mientras que para vitamina k2 fue 0.63 (0.36-1.11) en fracturas vertebrales, 0.27 (0.03-2.38) en fracturas de cadera, 0.19 (0.03-1.06) en fracturas totales.

Finalmente no sería prudente recomendar a la vitamina K1 en un algoritmo sin información extensa. Vitamina K2 no ha sido evaluada y no ha sido licenciada por la FDA y no hay evidencia estadística significativa que sea efectiva en reducir fracturas.⁹⁰

Vitamina K actualmente no es recomendada para la prevención de la osteoporosis postmenopáusicas.

B

Vitamina K actualmente no es recomendada para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

B

30. ¿Sirve la administración de Fluoruro?

El fluoruro de sodio es un potente estimulador de la formación ósea. Fue investigado inicialmente para osteoporosis en 1964 y ganó popularidad entre 1970 y 1980. Fue el primer agente reportado como capaz de incrementar la DMO en pacientes con osteoporosis principalmente en estudios no controlados. En 1989 un consenso reportó con optimismo cauteloso la eficacia del fluoruro, pero reconoció la alta incidencia de efectos secundarios, particularmente con algunas formulaciones.

Una guía de práctica clínica basada en 5 estudios anteriores randomizados y controlados, con duración entre 2 a 4 años, usando diferentes formulaciones y diferentes dosis (que no son comparables por lo tanto) examinó la prevención y el tratamiento con fluoruro para reducir fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas. Ningún estudio demostró eficacia en reducir fracturas vertebrales a pesar de incrementos consistentes y significativos de la DMO de columna de entre 6 a 8% a un año. Incluso el mayor incremento en la DMO no puede ser considerado como marcador de prevención para fracturas.²

Una posterior RS en Cochrane con 11 estudios randomizados, 1429 pacientes, mostró que los suplementos de flúor incrementan la DMO en la columna vertebral, con una diferencia estimada del porcentaje de cambio al año de 8,1% (IC del 95%: 7,15-9,09) y a cuatro de 16,1% (IC del 95%: 14,65-17,5). En cadera y en muñeca el porcentaje de cambio fue menor y no alcanzó significación estadística.⁸⁷

Según la RS, los suplementos de flúor muestran un aumento del riesgo de fractura no vertebral a los dos años de tratamiento (RR: 1,2; IC del 95%: 0,68-2,1) que persiste y se hace significativo a los cuatro años (RR: 1,85; IC del 95%: 1,36-2,5), sobre todo a dosis altas y con preparados de liberación rápida. En las fracturas vertebrales no se ha observado ningún efecto significativo.⁸⁷

Un posterior estudio randomizado y controlado con placebo, llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (edad media: 73,5 años), no muestra diferencias significativas ni en la DMO (cadera y columna lumbar) ni en la incidencia de fracturas no vertebrales.⁸⁸

Entre los efectos adversos del flúor se ha descrito un incremento del riesgo de efectos gastrointestinales y del síndrome de piernas dolorosas.⁸⁷

El flúor incrementa la DMO pero no previene la fractura osteoporótica, y no está aprobado por la FDA

A

Fluoruro no es recomendado para su uso en mujeres premenopáusicas

D

La fluoración del agua no es una medida recomendable en la prevención de la osteoporosis y el riesgo de fractura.

C

31. ¿Que evidencia de efectividad existe para el tratamiento con vitamina D?

La vitamina D es una hormona esencial para la correcta fisiología ósea, tanto para la formación como para la mineralización de la matriz ósea. La vitamina D2 (calciferol) ingerida en la dieta o

la D3 (colecalfiferol) sintetizada en la piel, son hidroxiladas en el hígado para formar 25-hidroxicolecalciferol para así aumentar el transporte de calcio intestinal y la movilización de calcio en el hueso. Entre los análogos de la vitamina D está el calcitriol (1,25 dihydroxivitamina D).⁶

A pesar de los progresos en el entendimiento de la acción de la vitamina D a nivel molecular y celular, la pregunta de qué niveles de vitamina D reflejados en el metabolito 25 hidroxivitamina D (25 OH D) se consideran suficientes o insuficientes permanece aún; así como el problema de si la vitamina D y la adición de un suplemento del calcio previenen las fracturas.

Un estudio por Dawson-Hughes et al reporto como suficientes niveles de 70 a 80nmol/L o 28-32 ng/ml, mientras que niveles de 50-80 nmol/L o 20-32ng/ml son óptimos para prevenir fracturas; necesitándose suplementos de 800-1000UI vitamina D3 para mantener estos niveles.¹³

Una revisión sistemática ha evaluado el papel de la vitamina D en la DMO y sus resultados muestran que la vitamina D, sobre todo la hidroxilada es efectiva. La diferencia estimada del porcentaje de cambio de la DMO global fue de 2,06% (IC del 95%: 0,72-3,40) para la vitamina hidroxilada y de 0,40% (IC del 95%: -0,25-1,06) para la vitamina estándar. Se identificaron 25 estudios con vitamina D hidroxilada con o sin calcio y se comprobó que ésta reduce la incidencia de fracturas vertebrales con un RR 0.63 (0.45-0.88) $p < 0.01$ y que existe una tendencia a reducir la incidencia de fracturas no vertebrales RR 0.77 (0.57-1.04) $p 0.09$. Para columna lumbar y antebrazo dosis de 50ug tuvieron mayor efecto que dosis bajas.

Vitamina D aumentó el riesgo de discontinuar el tratamiento por efectos adversos RR 1.37 (1.01-1.88).

Se concluyó que la vitamina D reduce las fracturas vertebrales y que puede reducir las fracturas no vertebrales.⁸³

Una revisión sistemática (2005) que comprendía 9294 personas de 5 artículos comparó vitamina D con o sin suplementación de calcio vs calcio solo o placebo en mujeres mayores de 60 años; encontró que la vitamina D a 700-800UI/d bajó el riesgo de fractura de cadera en 26% (3RCTS 5772 personas) con un RR 0.74 (0.61-0.88), fractura no vertebral en 23% (5 RTCS 6098 personas) y no hubo beneficio significativo con 400UI/d (2 RCTS 3722 personas) RR fractura cadera 1.15 (0.88-1.50), RR fractura no vertebral 1.03(0.86-1.24).

Se concluyó que la suplementación oral con vitamina D entre 700-800UI/d parece reducir el riesgo de fractura de cadera y no vertebral en pacientes ambulatorias u hospitalizadas. Una dosis de 400UI/d no es suficiente para prevenir fracturas.⁸⁴

Otra revisión sistemática realizada por Cochrane en el 2009 basada en 45 artículos randomizados o casi randomizados, vio que vitamina D sola parece improbablemente efectiva en prevenir fractura de cadera (9 estudios, 24,749 participantes, con un RR 1.15 CI 0.99-1.33), sin embargo un subanálisis mostró reducción de fractura de cadera en gente de cuidados institucionales. Situación similar se vio para fracturas vertebrales (5 estudios, 9138 participantes) con un RR 0.90 CI 0.42-1.92, o cualquier fractura (10 estudios, 25016 participantes con un RR 1.01 CI 0.93-1.09

Cuando se asocio vitamina D con calcio se redujo la fractura de cadera (8 estudios, 46.658 participantes RR 0.84 CI 0.73-0.96)

La hipercalcemia es más significativa en tomadores de vitamina D o análogos, con o sin calcio (18 estudios, 11.346 participantes RR 2.35 CI 1.59-3.47); esto es especialmente verdad para calcitriol (4 estudios, 988 participantes RR 4.41 CI 2.14-9.09), además hay un modesto incremento de síntomas gastrointestinales (11 estudios, 47.042 RR 1.04 CI 1.00-1.08) y un pequeño pero significativo incremento de enfermedad renal (11 estudios, 46.537 participantes RR 1.16 CI 1.02-1.33).⁸⁶

La american association of endocrinologist recomienda dosis de 400UI de vitamina D en personas sin aparentes deficiencias de esta vitamina y 800UI para pacientes desnutridos, ancianos (> alojados en ancianatos), en tratamiento con corticoides y/o anticonvulsivantes.⁵

Un estudio clínico demostró que la vitamina D aplicada en forma cíclica a dosis altas (100.000UI) redujo todas las fracturas en un 33% a 5 años; pero además incremento la resistencia muscular y bajo el riesgo de caídas en 49%. Sin embargo no hay mucha bibliografía para este esquema cíclico que pueda concluir en una recomendación con buen nivel de evidencia.

La administración de vitamina D y sus análogos es relativamente segura, aunque puede causar hipercalcemia y hipercalciuria e hiperparatiroidismo primario. Las dosis consideradas seguras son aquellas que no superan las 1000 UI/día, en individuos sin otros problemas que puedan originar una hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, etc.).⁶.

Vitamina D estándar (D2 o D3) no disminuye el riesgo de fractura osteoporótica A

Los análogos de la vitamina D como calcitriol son efectivos en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, aunque incrementan el riesgo de hipercalcemia. A

La combinación de calcio + vitamina D no ha demostrado efectividad clara para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas a pesar de incrementos en la DMO y está indicada en mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura A

Las siguientes dosis diarias de ingesta de Vitamina D recomendadas son:

Mujeres de 19 a 50 años	400 UI/d	A
Mujeres sobre 50 años	800 UI/d	A

32. ¿Es efectivo el tratamiento con calcio para la prevención de la osteoporosis?

Un estudio a 5 años, doble ciego, controlado con placebo, entre 1460 mujeres >70 años comparó calcio vs placebo y determinó que la suplementación de calcio no redujo significativamente el riesgo de fractura RR 0.87 (0.67-1.12) pero tampoco aumentó el riesgo de litiasis ni IAM, aunque el estreñimiento si aumento.

La suplementación con carbonato de calcio en tabletas 1200mg/día es inefectivo como intervención de salud publica en prevenir fracturas clínicas en la población anciana ambulatoria debido a la pobre adherencia a largo plazo.⁸²

Una revisión sistemática Cochrane realizada en el 2002 y revisada nuevamente en el 2007 y que evaluó 15 estudios randomizados, con 1806 participantes, que incluían toma de calcio y que reportaban DMO, número de fracturas y con un seguimiento a 1 año reportó una diferencia agrupada en porcentaje de cambio: 2.05% (0.24-3.86) total DMO, 1.66% (0.92-2.39) C. Lumbar a 2 años, 1.60 (0.78-2.41) cadera, 1.91 (0.33-3.50) radio distal. Se estableció con sólo 5 ECA que el riesgo de fractura tiene un RR de fractura vertebral 0.79 (0.54-1.09), RR fractura no vertebral 0.86 (0.43-1.72). Se concluyó que la adición de un suplemento de calcio solo tiene un efecto positivo pequeño en la DMO. Los datos muestran una tendencia a la reducción en fracturas vertebrales, pero es incierto si reducen la incidencia de fracturas no vertebrales. Además no hay datos concluyentes sobre qué tipo de preparado es más efectivo (carbonato, citrato o gluconato).⁸¹

Una revisión sistemática Cochrane 2000 que evaluó el calcio y la vitamina D para la osteoporosis inducida por corticoides vs calcio o placebo en la prevención de perdida ósea determinó una significativa diferencia WMD (weighted mean differences) entre tratamiento y grupo control en columna lumbar 2.6 (0.7-4.5), antebrazo 2.5 (0.6-4.4); los otros resultados no fueron significativos. Se demostró prevención clínica y estadísticamente significativa de pérdida ósea en columna lumbar y antebrazo con vitamina D y calcio en pacientes tratados con corticoides⁸⁵

Finalmente un metaanálisis y cuatro estudios randomizados largos no mostraron diferencias significativas entre calcio solo y placebo para prevenir fracturas vertebrales, no vertebrales y de

cadera en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo algunos estudios han demostrado que la adherencia al calcio es baja y un estudio si demostró reducción del riesgo entre pacientes que si se adhirieron al tratamiento.

Calcio no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera sin embargo la baja adherencia podría determinar este resultado. A

Las siguientes dosis diarias de ingesta de calcio recomendadas son:

Mujeres de 19 a 50 años 1000mg/d A
Mujeres sobre 50 años 1500mg/d A

No hay datos concluyentes sobre qué tipo de preparado es más efectivo (carbonato, citrato o gluconato). A

Los suplementos de calcio incrementan el riesgo de cálculos renales B

33. ¿Cuál es el costo de tratamiento en nuestro país comparando marcas comerciales?

ALENDRONATO

Producto 70mg x 4 tabletas para tratamiento semanal	Laboratorio	Precio en dólares	Costo tratamiento anual	Nombre comercial
		8.85	106.20	Genérico
Con vitamina D	MSD	48	576	Fosamax plus
	Acromax	15.70	188.40	Ostat
Con vitamina D	Pharmabrand	21.67	260.04	Osteoplus
Con vitamina D	Life	18.12	217.44	Osteomix

RISEDRONATO

Producto 35mg x 4 tabletas para tratamiento semanal	Laboratorio	Precio en dólares	Costo tratamiento anual	Nombre comercial
	Sanofi Aventis	39.97	479.64	Actonel

IBANDRONATO

Producto x 3 tabletas (1 gratis) 150mg tratamiento trimestral	Laboratorio	Precio en dólares	Costo tratamiento anual	Nombre comercial
	Roche	37.60	37.60	Bonviva
	Medicamenta	35	35	Ikena
Ampolletas 3x4	Roche	112.80	112.80	Bonviva

ZOLEDRONATO

Producto x 1 ampolleta anual	Laboratorio	Precio en dólares	Costo tratamiento anual	Nombre comercial
	Novartis	345.85	345.85	Aclasta

CALCIO

Producto x 30 tabletas para	Laboratorio	Precio en dólares	Costo tratamiento	Nombre comercial
-----------------------------	-------------	-------------------	-------------------	------------------

tratamiento diario			anual	
	Farma	11.25	135	Calcibon D
	Farma	12.85	154.20	Calcibon D soya
	Vitabiotics	6.72	80.64	Osteocare
	Gynopharm	7.81	93.72	Caprimida D

BIBLIOGRAFIA

1. Consenso ecuatoriano de osteoporosis 2007. Guías y recomendaciones de manejo diagnóstico y terapéutico de la Osteoporosis en el Ecuador. Revista Iberoamericana de educación médica continuada. Vol. 26, No. 2, pp. 80-98
2. Brown et al. Canadian Medical Association Journal (CMAJ) 2002; 167 (10 suppl): s1-s34. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada
3. Revista Clínica Española 2003; 203 (10):496-506. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica Sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM).
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A national clinical guideline 2003
5. Endocr pract 2003; 9 (6). American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.
6. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopáusica. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO. Centro Cochrane Iberoamericano 2004.
7. Guía de buena práctica clínica en Geriátria. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología 2004. Sociedad Española de Reumatología.
8. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density. Number 12, December 2007.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), October 2008, 161. Alendronate, Etidronate, Risedronate, Raloxifene. Strontium Ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fracture in postmenopausal women. www.nice.org.uk/TA161.
10. Journal of Obstetrics and Gynecology Canada (JOGC). Vol. 31, Number 1, January 2009, supplement 1
11. Guyatt et al. IX summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocrine Reviews, August 2002, 23(4):570–578.
12. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22).
13. Shoback, D. Update in Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, March 2007, 92(3):747–753
14. Cadarette, S. Relative Effectiveness of Osteoporosis Drugs for Preventing Nonvertebral fracture, Annals of Internal Medicine Volume 148 • Number 9, 6 May 2008.
15. MacLean C et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. Ann Intern Med. 2008; 148:197-213.
16. Cole, Z et al. Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis. British Medical Bulletin 2008; 86: 129–14. [Int J Clin Pract](http://www.bmj.com). 2006 Nov;60(11):1394-400. Epub 2006 Oct 4.
17. Hochberg MC et al. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials. [Int J Clin Pract](http://www.bmj.com). 2006 Nov;60(11):1394-400. Epub 2006 Oct 4.
18. Bianchi G, Sambrook P. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. Curr Med Res Opin. 2008 Sep; 24(9):2669-77. Epub 2008 Aug 8.
19. Boonen S et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. Osteoporos Int. 2005 Oct; 16(10):1291-8. Epub 2005 Jun 29.
20. Jansen JP et al. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. Curr Med Res Opin. 2009 Aug;25(8):1861-8.
21. Qaseem A et al, Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physician. Annals of Internal Medicine. September 2008. Volume 149 • Number 6 405.
22. Sweet M et al. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. American Family Physician Volume 79, Number 3, February 1, 2009. www.aafp.org/afp
23. Kanis J et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int (2008) 19:399–428.
24. Liberman U et al. The New England Journal, Volume 333 November 30, 1995 Number 22. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis.

25. Black, DM et al. Lancet. 1996 Dec 7; 348(9041):1535-41. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial.
26. Cummings, S et al. JAMA, December 23/30, 1998—Vol 280, No. 24. Effect of Alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures
27. RAVN et al. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2000. Vol 85 No 4. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal.
28. Black D et al. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2000; July 25. 85: No 11, 4118-4124. Fracture risk reduction with Alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial.
29. Tonino R et al. The journal of clinical endocrinology and metabolism 2000 Vol 85:No5, 3109-3115. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women
30. Bauer D et al. Arch Intern Med 2000; Vol 160, Feb 28:517-525. Upper Gastrointestinal tract safety profile of alendronate The Fracture Intervention Trial. WWW.ARCHINTERNMED.COM
31. Schnitzer T et al. Aging (Milano) 2000 Feb.; 12(1):1-12. Therapeutic equivalence of Alendronate 70mg once weekly and Alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once weekly study group.
32. Lowe CE. Am J Gastroenterol. 2000 Mar; 95(3):634-40. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate.
33. Chrischilles E et al. Osteoporosis Int 2001;12(8):654-60 The effect of Alendronate on fracture related healthcare utilization and cost: FIT
34. Levis S et al. J Am Geriatr Soc 2002.Mar;50(3) 409-15. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial.
35. Cranney A et al. Endocrine Reviews 2002. Aug;23(4) 508-16 II. Meta-Analysis of Alendronate for the treatment of postmenopausal women.
36. Schousboe, J et al. Annals of Internal Medicine may 2005, Volume 142 • Number 9, 734-741. Cost-Effectiveness of Alendronate Therapy for Osteopenic Postmenopausal Women
37. Quandt, S et al. Mayo clinic proc. March 2005;80(3):343-349 www.mayoclinicproceedings.com Effect of Alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T Scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the FIT.
38. Rosen CJ et al. J Bone Miner Res. 2005 Jan; 20(1):141-51. Epub 2004 Sep 29. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study.
39. Bonnick et al. J Clin Endocrinol Metab, July 2006, 91(7):2631–2637 Comparison of Weekly Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Alendronate versus Risedronate Over Two Years.
40. Hochberg MC et al. J Bone Miner Res 2005 Jun; 20(6):971-6. Effect of Alendronate on the age specific incidence of symptomatic fractures.
41. Black D et al JAMA 2006;296 (24) Effects of continuing or stopping Alendronate after 5 years of the.
42. J J Prinsloo Ther Clin Risk Manag. 2006 September; 2(3): 235–249 Alendronate Sodium in the Management of Osteoporosis.
43. Wells GA et al. Cochrane database systematic Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001155. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.
44. Antonucci DM et al. Osteoporos Int. 2008 Nov 29. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate
45. Harris S et al. JAMA 1999; Oct 13, vol 282 (14):1344-1352. Effect of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis.
46. Reginster J et al. Osteoporos Int. 2000; 11(1):83-91. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.
47. McClung M. et al. N Engl J Med, Vol. 344, No. 5. February 1, 2001 Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.
48. Cranney A et al. Endocrine reviews 23 (4):517-523. 2002 III meta analysis of Risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis.
49. Sorensen OH et al. Bone. 2003 Feb; 32(2):120-6. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience.

50. Mellström DD et al. *Calcif Tissue Int.* 2004 Dec; 75(6):462-8. Epub 2004 Oct 7. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis.
51. Hooper MJ et al. *Climacteric.* 2005 Sep; 8(3):251-62. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women.
52. Cranney A et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane database syst review* 2007 jul 18;(1):cd 004523.
53. Wells G et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *Cochrane database syst review* 2008 jan23; (1):CO004523.
54. Masud, T et al. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4 445–449. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis.
55. Cooper C et al. *Journal Clin Endocrinol Metab*, October 2003, 88(10):4609-4615. Efficacy and Safety of oral weekly Ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis.
56. Stakkestad JA et al. *Ann Rheum Dis* 2003;62:969–975. Intravenous ibandronate injections given every three months a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women.
57. Chesnut III CH et al. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1241-9. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.
58. Adami S. et al. *Bone.* 2004 May;34(5):881-9. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. IRIS study (Intermittent Regimen intravenous Ibandronate Study).
59. Miller PD et al. *J Bone Miner Res.* 2005 Aug;20(8):1315-22. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study.
60. Felsenberg D et al. *Bone.* 2005 Nov;37(5):651-4. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis.
61. Reginster JY et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654–661. Efficacy and tolerability of once-monthly oral Ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study.
62. Delmas, P et al. *Arthritis and Rheumatism*, Vol 54, No. 6, June 2006, pp 1838-1846. Intravenous Ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis one year results from the dosing intravenous administration study (DIVA).
63. Eisman JA et al. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3): 488-97. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study.
64. Harris ST et al. *Curr Med Res Opin* 2008 Jan;24(1):237-45. Ibandronate and the risk of non vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies.
65. Stakkestad JA et al. *Clin Rheumatol.* 2008 Aug;27(8):955-60. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension.
66. Miller PD et al. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):207-13. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study.
67. McClung MR et al. *Bone.* 2009 Mar; 44(3):418-22. Epub 2008 Oct 7. Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss.
68. Sebban AI et al. *Bone* 2009 Mar; 44(3):423-427. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of meta-analysis.
69. Reid I et al. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 9. February 28, 2002 Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low BMD.
70. Saag K et al. *Bone* 2007 May; 40(5):1238-43. A single Zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral Alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density.
71. McClung M et al. *Bone* 2007 Jul; 41(1):122-8. Intravenous zoledronic acid 5mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with Alendronate.
72. Black D. et al. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis
73. Lyles KW et al. *NEJM* 2007 Nov 1; 357(18):1799-809. Zoledronic acid and clinical fracture and mortality after hip fracture.
74. Devogelaer JP et al. *Osteoporos Int* 2007 Sep; 18(9):1211-8. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis.
75. Bolland MJ et al. *J Bone Miner Res* 2008 aug; 23(8):1304-8. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 months.
76. Recker RR et al. *J Bone Miner Res* 2008 Jan;23(1):6-16. Effect of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure.

77. Woodis CB. *Ann Pharmacother* 2008 Jul; 42 (7):1058-9. Once year administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis.
78. Grbic J et al. *J Am Dent Assoc* 2008; 139; 32-40. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduce incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial.
79. Grey A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Feb; 94 (2):538-44. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women.
80. Reid DM et al. *Lancet* 2009 Apr 11; 373(9671):1253-63. Zoledronic acid and Risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis HORIZON.
81. Shea B et al. *Cochrane database syst rev. Endocrine Reviews*, August 2002, 23(4):552–559. VII. Meta Analysis. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane controlled register Medline, Embase hasta 2001*.
82. Prince R et al. *American medical association. Arch intern med*, vol 66, apr24, 2006; 869-875. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure
83. Popodimitropoulos E et al. *Endocrine Reviews*, August 2002, 23(4):560–569. VIII. Meta analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.
84. Heike A et al. *JAMA* 2005; 293(18):2257-2264. Fracture prevention with Vitamin D supplementation: A metaanalysis of randomized controled trials.
85. Howik J et al. *Cochrane database syst review*. 2000; (2):CD000952. Calcium and Vitamin D for cortisteroid induced osteoporosis.
86. Avenell A et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; (2):CD000227. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.
87. Haguenaer et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4):CD002825. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis.
88. Craig D. *Arch Intern Med*. 2001; 161:2325-2333. Sustained-Release Sodium Fluoride in the Treatment of the Elderly with Established Osteoporosis.
89. Cheung A, et al. www.plusmedicine.org October 2008, vol 5, issue 10/e196 1461-1472. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia ECKO trial.
90. M Stevenson, et al. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 45. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation.
91. Meunier, P et al. *N Engl J Med* 2004;350:459-68. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.
92. Cannata J, et al. *Revista Española Economía Salud* 2005;4(3):146-152. Estudio de coste efectividad de Protelos en la prevención de fracturas osteoporóticas.
93. Reginster J et al. *The Journal clinical endocrinology and metabolism*. May 2005,90 (5):2816-22. Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral Fracture in postmenopausal women with osteoporosis. TROPOS study.
94. Borgström F, et al. *Osteoporos Int*. 2006 Dec; 17(12):1781-93. Epub 2006 Sep 29. An economic evaluation of Strontium Ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials.
95. O'Donnell S et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD005326. Strontium Ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis.
96. Bruyere O et al. *The Journal of Endocrinology and metabolism* 92 (8): 3076-3081. 2007 Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with Strontium Ranelate.
97. Roux C et al. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1736-1738. Strontium Ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis
98. Roux C. *Rheumatology* 2008; 47:iv20–iv22. Strontium Ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis.
99. Meunier PJ et al. *Osteoporos Int*. 2009 Oct;20(10):1663-73. Epub 2009 Jan 20. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis.
100. Reginster JY et al. *Bone*. 2009 Dec; 45(6):1059-64. Epub 2009 Aug 11. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years.
101. Ettinger B et al. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-45. Reduction on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene

102. Maricic M et al. Arch Intern Med. 2002; 162:1140-1143. Early Effects of Raloxifene on Clinical Vertebral Fractures at 12 Months in Postmenopausal Women with Osteoporosis.
103. Delmas P et al. J Clin Endocrinol Metab, August 2002, 87(8):3609–3617. Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial.
104. Cranney A et al. Endocrine Reviews 23 (4):524-528.2002. IV. Meta-Analysis of Raloxifene for the treatment of postmenopausal osteoporosis
105. Barret E et al. JAMA 2002; 287 (7):847-857. Raloxifene and cardiovascular events in Osteoporotic postmenopausal women: four year results from the MORE randomized trial.
106. Kung A. J Clin Endocrinol Metab, July 2003, 88(7):3130–3136. Efficacy and Safety of Raloxifene 60 Milligrams/Day in Postmenopausal Asian Women.
107. Cranney A. Cochrane database systematic review 2000 ;(2):CD001983. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis
108. Cranney A et al. Endocrine reviews 23(4):540-551. VI. Meta-analysis of Calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis.
109. Karsdal M et al. BMC clinical pharmacology 2008; 8:12. Investigation of the diurnal variation in bone resorption for optimal drug delivery and efficacy in osteoporosis with oral calcitonin

Índice

Portada.	1
Dedicatoria.	2
Agradecimiento.	3
Niveles de Evidencia.	4
Grados de Recomendación.	4
Autor y Revisión de la Guía.	5
Declaración de Conflictos de Interés.	6
Preguntas a responder general.	7
Resumen de las recomendaciones.	8-12
Alcance y objetivos.	13
Metodología.	14
Criterios de selección.	15
Tipos de medidas de resultados.	16
Antecedentes.	17-28
Epidemiología.	17
Factores de riesgo.	18
Diagnostico y cribado.	19
Intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.	20
Combinaciones de fármacos y costo efectividad.	20
Efectos adversos.	21-28
Preguntas a responder desarrollo.	29-61
Bibliografía.	62-66
Índice.	67
Anexos.	68-74

ANEXOS

AUTOR, AÑO TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	CALIDAD
Aguirre W, Jervis R Revista iberoamericana de Educación Médica Continuada vol. 26, No 2, pp. 80-98. 2007	01 Artículo de revisión.	4
Brown et al CMAJ • NOV. 12, 2002; 167 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Osteoporosis in Canada.	02 Guía de práctica clínica	1 a
Grupo de trabajo de la sociedad española de investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM) Rev Clin Esp 2003; 203(10): 496-506	03 Guía de práctica clínica.	1 a
Scottish intercollegiate guidelines network. Management of osteoporosis A national clinical guideline www.sign.ac.uk	04 Guía de práctica clínica.	1 a
American association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for the clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition. Endocrine practice vol 9, No6, November/December 2003	05 Guía de práctica clínica.	1 a
Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.	06 Guía de práctica clínica.	1 a
Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Osteoporosis. Sociedad española de reumatología.	07 Guía de práctica clínica.	1 a
Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis Agency for healthcare research and quality www.ahrq.gov	08 Guía de práctica clínica.	1 a
NICE technology appraisal guidance 161 Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk/TA161	09 Guía de práctica clínica.	1 a
Reid, R et al Journal of obstetrics and gynaecology canada Clinical practice guideline. Volume 31, Number 1 • January 2009 Menopause and osteoporosis Update 2009	10 Guía de práctica clínica.	1a
Cranney et al Endocrine Reviews, August 2002, 23(4):570–578 IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.	11 Revisión sistemática.	1a
Stevenson M et al Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: No. 22 A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis	12 Revisión sistemática.	1a
Shoback D et al The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(3):747–753 Update in Osteoporosis and Metabolic Bone Disorders	13 Investigación de resultados en salud	2c
Cadarette S et al Ann Intern Med. 2008; 148:637-646. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture	14 Estudio de Cohorte	2b
MacLean, C et al Ann Intern Med. 2008; 148:197-213. Systematic Review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis	15 Revisión sistemática	1a
Cole Z et al British Medical Bulletin 2008; 86: 129–143 Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis	16 Revisión sistemática	1a
Hochberg MC et al Int J Clin Pract. 2006 Nov; 60(11):1394-400. Epub 2006 Oct 4. Hip and non-spine fracture risk reductions differ among antiresorptive agents: Evidence from randomised controlled trials.	17	2c
Bianchi G Curr Med Res Opin. 2008 Sep;24(9):2669-77. Epub 2008 Aug 8. Revisión sistemática de estudios RCTs y fracturas vertebrales para Alendronato, Ibandronato y Risedronato; llevado en Medline, Embase y Cochrane online scientific citation databases	18 Revisión sistemática	1a
Boonen S, et al Osteoporos Int. 2005 Oct;16(10):1291-8. Epub 2005 Jun 29. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta- analysis of intention-to-treat studies.	19 Revisión sistemática	1b
Jansen JP, et al Curr Med Res Opin. 2009 Aug;25(8):1861-8.	20 Revisión sistemática	1a

Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies.		
Qaseem, A et al Ann Intern Med. 2008; 149:404-415. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians	21 Guía de práctica clínica	1a
Sweet M et al American Family Physician www.aafp.org/afp Volume 79, Number 3 , February 1, 2009 Diagnosis and Treatment of Osteoporosis	22 Guía de práctica clínica	1a
Kanis j et al Osteoporos Int (2008) 19:399–428 European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women	23 Guía de práctica clínica	1a
Liberman U et al The New England Journal, Volume 333 November 30, 1995 Number 22 Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis.	24 Artículo completo	1b
Black, DM et al Lancet . 1996 Dec 7;348(9041):153541 Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial.	25 Abstract	1b
Cummings, S et al JAMA, December 23/30, 1998—Vol 280, No. 24 Effect of Alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures Randomized, blinded, placebo-controlled trial.	26 Artículo completo	1a
RAVN et al The journal of clinical endocrinology and metabolism 2000. Vol 85 No 4 Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal.	27 Artículo completo	1a
Black D et al The journal of clinical endocrinology and metabolism 2000; july25. 85: No 11, 4118-4124. Fracture risk reduction with Alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial.	28 Artículo completo	1a
Tonino R et al The journal of clinical endocrinology and metabolism 2000 Vol 85:No5, 3109-3115. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women	29 Artículo completo	1b
Bauer D et al Arch Intern Med 2000; Vol 160, Feb 28:517-525. Upper Gastrointestinal tract safety profile of alendronate The Fracture Intervention Trial WWW.ARCHINTERNMED.COM	30 Artículo completo	1b
Schnitzer T et al Aging (Milano) 2000 Feb.; 12(1):1-12. Therapeutic equivalence of Alendronate 70mg once weekly and Alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once weekly study group.	31 Abstract	1c
Lowe CE Am J Gastroenterol . 2000 Mar; 95(3):634-40. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate.	32 Abstract	1c
Chrischilles E et al Osteoporosis Int 2001;12(8):654-60 The effect of Alendronate on fracture related healthcare utilization and cost: FIT	33 Abstract	1c
Levis S et al J Am Geriatr Soc 2002.Mar;50(3) 409-15 Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial.	34 Abstract	1b
Craney A et al Endocrine Reviews 2002. Aug;23(4) 508-16 II. Meta-Analysis of Alendronate for the treatment of postmenopausal women.	35 Artículo completo	1a
Schousboe, J et al Annals of Internal Medicine may 2005, Volume 142 • Number 9, 734-741. Cost-Effectiveness of Alendronate Therapy for Osteopenic Postmenopausal Women	36 Artículo completo	1b
Quandt, S et al Mayo clinic proc. March 2005;80(3):343-349 www.mayoclinicproceedings.com Effect of Alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T Scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the FIT	37 Artículo completo	1a
Rosen CJ et al J Bone Miner Res . 2005 Jan; 20(1):141-51. Epub 2004 Sep 29. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study	38 Abstract	1a

Bonnick et al. J Clin Endocrinol Metab, July 2006, 91(7):2631-2637 Comparison of Weekly Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Alendronate <i>Versus</i> Risedronate Over Two Years	39 Artículo completo	1c
Hochberg MC et al J Bone Miner Res 2005 Jun; 20(6):971-6. Effect of Alendronate on the age specific incidence of symptomatic fractures	40 Abstract	2b
Black D et al JAMA 2006:296 (24) Effects of continuing or stopping Alendronate after 5 years	41 Artículo completo	1a
P J J Prinsloo Ther Clin Risk Manag. 2006 September; 2(3): 235-249 Alendronate Sodium in the Management of Osteoporosis	42 Artículo completo	1a
Wells GA et al Cochrane database systematic Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001155 Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.	43 Abstract de Revisión sistemática	1a
Antoniucci DM et al Osteoporos Int . 2008 Nov 29. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate	44 Abstract	2b
Harris S et al JAMA 1999; oct 13, vol 282 (14):1344-1352 Effect of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures fractures in women with postmenopausal osteoporosis.	45 Artículo completo	2b
Reginster J et al Osteoporos Int. 2000; 11(1):83-91. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.	46 Abstract	1a
McClung M. et al N Engl J Med, Vol. 344, No. 5, February 1, 2001 Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.	47 Artículo completo	1a
Cranney A et al Endocrine reviews 23 (4):517-523, 2002 III meta analysis of Risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis.	48 Artículo completo Metaanálisis	1a
Sorensen OH et al Bone . 2003 Feb; 32(2):120-6. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience..	49 Abstract	2b
Mellström DD et al Calcif Tissue Int. 2004 Dec; 75(6):462-8. Epub 2004 Oct 7. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis.	50 Abstract	1b
Hooper MJ et al Climacteric . 2005 Sep; 8(3):251-62. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women	51 Abstract	1b
Cranney A et al Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis Cochrane database syst review 2007 jul 18;(1):cd 004523	52 Abstract Revisión sistemática	
Wells G et al Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fracture in postmenopausal women. Cochrane database syst review 2008 jan23;(1):CO004523	53 Abstract Revisión sistemática	1a
Masud, T et al. Clinical Interventions in Aging 2009;4 445-449 Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis	54 Artículo completo	1a
Cooper C et al Journal Clin Endocrinol Metab, October 2003, 88(10):4609-4615 Efficacy and Safety of oral weekly Ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis.	55 Artículo completo	1a
Stakkestad JA et al Ann Rheum Dis 2003;62:969-975 Intravenous ibandronate injections given every three months a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women.	56 Artículo completo	1a
Chesnut III CH et al J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1241-9 Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.	57 Abstract	1a
Adami S. et al Bone . 2004 May;34(5):881-9 Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months	58 Abstract	1b
Miller PD et al	59	1a

J Bone Miner Res. 2005 Aug;20(8):1315-22 Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study	Abstract	
Felsenberg D et al Bone. 2005 Nov;37(5):651-4 Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis	60 Abstract	1a
Reginster JY et al Ann Rheum Dis 2006; 65:654-661 Efficacy and tolerability of once-monthly oral Ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study	61 Articulo completo	1a
DELMAS, P et al Arthritis and Rheumatism, Vol 54, No. 6, June 2006, pp 1838-1846. Intravenous Ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis one year results from the dosing intravenous administration study (DIVA).	62 Articulo completo	1a
Eisman JA et al J Rheumatol. 2008 Mar;35(3): 488-97 Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study	63 Abstract	1b
Harris ST et al Curr Med Res Opin 2008 Jan;24(1):237-45 Ibandronate and the risk of non vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies.	64 Abstract	2b
Stakkestad JA et al Clin Rheumatol. 2008 Aug;27(8):955-60 Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension	65 Abstract	1b
Miller PD et al Curr Med Res Opin. 2008 Jan;24(1):207-13 Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study	66 Abstract	1a
McClung MR et al Bone. 2009 Mar; 44(3):418-22. Epub 2008 Oct 7 Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss.	67 Abstract	1a
Sebba AI et al Bone 2009 Mar; 44(3):423-427. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of meta-analysis	68 Abstract	1b
Reid I et al N Engl J Med, Vol. 346, No. 9 •February 28, 2002 Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low BMD.	69 Articulo completo	1a
Saag K et al Bone 2007 May; 40(5):1238-43. A single Zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral Alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density.	70 Abstract	1b
McClung M et al Bone 2007 Jul; 41(1):122-8 Intravenous zoledronic acid 5mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with Alendronate.	71 Abstract	1a
Black D. et al N Engl J Med 2007; 356:1809-22. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis	72 Articulo completo	1a
Lyles KW et al NEJM 2007 Nov 1; 357(18):1799-809 Zoledronic acid and clinical fracture and mortality after hip fracture	73 Abstract	1b
Devogelaer JP et al Osteoporos Int 2007 Sep; 18(9):1211-8 Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis.	74 Abstract	1a
Bolland MJ et al J Bone Miner Res 2008 aug; 23(8):1304-8 Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 months	75 Abstract	1b
Recker RR et al J Bone Miner Res 2008 Jan;23(1):6-16 Effect of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure.	76 Abstract	1b
Woodis CB Ann Pharmacother 2008 Jul; 42 (7):1058-9 Once year administered intravenous zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis.	77 Abstract	1a
Grbic J et al J Am Dent Assoc 2008; 139:32-40 Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in	78 Articulo completo	1a

the health outcomes and reduce incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial.		
Grey A et al J Clin Endocrinol Metab 2009 Feb; 94 (2):538-44 The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women	79 Abstract	1b
Reid DM et al Lancet 2009 Apr 11;373(9671):1253-63 Zoledronic acid and Risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis HORIZON	80 Abstract	1a
Shea B et al Cochrane database syst rev Endocrine Reviews, August 2002, 23(4):552-559 VII. Meta Analysis. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. Cochrane controlled register	81 Artículo completo Metaanálisis	1a
Prince R et al American medical association. Arch intern med, vol 66, apr24, 2006; 869-875. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure	82 Artículo completo	1a
Popodimitropoulos E et al Endocrine Reviews, August 2002, 23(4):560-569 VIII. Meta analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.	83 Artículo completo metaanálisis	1a
HEIKE A JAMA 2005; 293(18):2257-2264. Fracture prevention with Vitamin D supplementation: A metaanalysis of randomized controled trials.	84 Artículo completo metaanálisis	1a
Howik J, et al. Cochrane database syst review. 2000;(2):CD000952 Calcium and Vitamin D for cortisteroid induced osteoporosis	85 Abstract Revisión sistemática	1a
Avenell A et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD000227. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.	86 Abstract Revisión sistemática	1a
Haguenauer et al. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (4):CD002825. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis.	87 Abstract Revisión sistemática	1a
Craig D. Arch Intern Med. 2001;161:2325-2333 Sustained-Release Sodium Fluoride in the Treatment of the Elderly With Established Osteoporosis	88 Artículo completo	1a
CHEUNG A, et al www.plusmedicine.org October 2008, vol 5, issue 10/e196 1461-1472. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia ECKO trial.	89 Artículo completo	1a
M Stevenson, et al Health Technology Assessment 2009; Vol. 13: No. 45 Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation	90 Artículo completo Revisión sistemática	1a
Meunier, P et al N Engl J Med 2004;350:459-68. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis	91 Artículo completo	1b
Cannata J et al. Revista Española Economía Salud 2005;4(3):146-152 Estudio de coste efectividad de Protelos en la prevención de fracturas osteoporóticas.	92 Artículo completo	2c
Reginster J et al The Journal clinical endocrinology and metabolism. May 2005,90 (5):2816-22. Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral Fracture in postmenopausal women with osteoporosis. TROPOS study	93 Artículo completo	1a
Borgström F. Osteoporos Int. 2006 Dec; 17(12):1781-93. Epub 2006 Sep 29 An economic evaluation of Strontium Ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials	94 Abstract	1c
O'Donnell S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3:CD005326. Strontium Ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis	95 Abstract Revisión sistemática	1ª
Bruyere O et al The Journal of Endocrinology and metabolism 92 (8): 3076-3081. 2007 Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with Strontium Ranelate.	96 Artículo completo	1a
Roux C et al. Ann Rheum Dis 2008; 67:1736-1738. Strontium Ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis	97 Artículo completo	1b

Roux C et al. Rheumatology 2008;47:iv20–iv22 Strontium Ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis	98 Artículo completo	1b
Meunier PJ et al. Osteoporos Int. 2009 Oct;20(10):1663-73. Epub 2009 Jan 20. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis.	99 Abstract	1c
Reginster JY et al. Bone. 2009 Dec;45(6):1059-64. Epub 2009 Aug 11. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years.	100 Abstract	1b
Ettinger B et al JAMA 1999; 282 (7): 637-45 Reduction on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene	101 Artículo completo	1a
Maricic M et al Arch Intern Med. 2002;162:1140-1143 Early Effects of Raloxifene on Clinical Vertebral Fractures at 12 Months in Postmenopausal Women With Osteoporosis.	102 Artículo completo	1b
Delmas P et al J Clin Endocrinol Metab, August 2002, 87(8):3609–3617 Efficacy of Raloxifene on Vertebral Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Four-Year Results from a Randomized Clinical Trial	103 Artículo completo	1a
Cranney A et al Endocrine Reviews 23 (4):524-528.2002 IV. Meta-Analysis of Raloxifene for the treatment of postmenopausal osteoporosis	104 Artículo completo metaanálisis	1a
Barret E et al JAMA 2002; 287 (7):847-857. Raloxifene and cardiovascular events in Osteoporotic postmenopausal women: four year results from the MORE randomized trial.	105 Artículo completo	1c
Kung A. J Clin Endocrinol Metab, July 2003, 88(7):3130–3136. Efficacy and Safety of Raloxifene 60 Milligrams/Day in Postmenopausal Asian Women	106 Artículo completo	1b
Cranney A et al. Cochrane database systematic review 2000 ;(2):CD001983. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis	107 Abstract Revisión sistemática	1a
Cranney A et al Endocrine reviews 23(4):540-551 VI. Meta-analysis of Calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis.	108 Artículo completo metaanálisis	1a
Karsdal M et al BMC clinical pharmacology 2008;8:12 Investigation of the diurnal variation in bone resorption for optimal drug delivery and efficacy in osteoporosis with oral calcitonin	109 Artículo completo	2c

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **DIEGO FERNANDO GARCÉS JARRIN** C.I. **1710556521** autor del trabajo de graduación intitulado: **“GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO NO HORMONAL DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA”**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 13 de Abril del 2011

A handwritten signature in blue ink, reading "Fernando Garcés Jarrín", written over a horizontal line.

Dr. Diego Garcés Jarrín
C.C. 1710556521