



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

# **Efectividad y seguridad del ácido ibandrónico en el tratamiento de la Osteoporosis**

**Reporte N° 112**

**Diciembre de 2014**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Javier Contreras. Médico Pediatra, Msc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Paula Serrano (MD). Epidemióloga Clínica. Subdirección de Guías de Práctica Clínica del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

William Rojas, Internista-Endocrinólogo. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

### **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos a la QF Dersy Añasco del Ministerio de Salud y Protección Social por sus comentarios al documento.

### **Revisión por pares**

Angela Perez (MD) Msc en Epidemiologia Clinica, Instituto de Evaluacion Tecnologica en Salud IETS.

## **Entidad que solicita la evaluación de tecnología**

Esta evaluación de tecnología fue realizada a pedido del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

## **Fuentes de financiación**

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Conflictos de interés**

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

## **Citación**

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Contreras J, Serrano P, Rojas W, Vanegas E. Efectividad y seguridad del ácido ibandronico en el tratamiento de la Osteoporosis. Reporte N° 112. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

## **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

## Tabla de Contenido

Introducción.....	11
1. Condición de salud y tecnologías de interés .....	12
1.1. Condición de salud de interés.....	12
1.2. Tecnologías en salud de interés .....	17
2. Preguntas de evaluación.....	21
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación .....	21
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación .....	23
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	23
3. Métodos.....	24
3.1. Criterios de elegibilidad.....	25
3.2. Búsqueda de evidencia .....	26
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	27
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	28
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	28
3.6. Diferencias entre el protocolo y la revisión.....	28
4. Resultados.....	29
4.1. Búsqueda de evidencia .....	29
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	29
4.3. Calidad de la evidencia .....	29
4.4. Síntesis de la evidencia .....	29
4.5. Descripción de los estudios.....	29
4.6. Efectividad.....	30
4.7. Seguridad .....	33
5. Discusión.....	33
6. Conclusiones .....	34
Referencias bibliográficas.....	36

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	39
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	43
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. ....	44
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia. ....	49
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación. ....	50
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión. ....	51
Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	53
Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR). ....	56
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia. ....	58

## Lista de Abreviaturas y Siglas

**AMSTAR** A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.  
**ATC** Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.  
**DMO** densitometría mineral ósea.  
**DPH** Densidad promedio mineral del hueso  
**ECA** Ensayo Controlado Aleatorizado.  
**EMA** European Medicines Agency.  
**ESCEO** Sociedad Europea para los aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis  
**ETES** Evaluación de Tecnología En Salud.  
**FDA** Food and Drug Administration.  
**FRAX** Fracture Risk Assessment Tool.  
**GC** Glucocorticoides.  
**GRADE** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.  
**IC** Intervalo de Confianza.  
**IETS** Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.  
**IOF** comité de la Fundación Internacional para la Osteoporosis.  
**ISCD** International Society for Clinical Densitometry.  
**ISPOR** International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.  
**INVIMA** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.  
**ITC** Indirect Treatment Comparisons.  
**MeSH** Medical Subject Headings.  
**MHRA** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
**MTC** Multiple Treatment Comparison.  
**OMS** Organización Mundial de la Salud.  
**OP** Osteoporosis.  
**POS** Plan Obligatorio de Salud.  
**RR** Riesgo Relativo.  
**RSL** Revisión Sistemática de la Literatura.  
**SISPRO** Sistema Integral de Información de la Protección Social.  
**SIVICOS** Sistema de Trámites en Línea-Consultas Públicas.

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** La osteoporosis es definida en la literatura como una enfermedad sistémica caracterizada por el deterioro del tejido óseo, medido por la disminución de la masa ósea, con la consecuente alteración de la arquitectura ósea. Lo anterior altera la resistencia ósea y esto da como resultado mayor fragilidad y aumento en el riesgo de fracturas (8).

**Objetivo:** evaluar los beneficios y riesgos del uso del ácido ibandronico en el tratamiento de la osteoporosis, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el siguiente periodo.

**Metodología:** la evaluación fue realizada de acuerdo al protocolo definido previamente por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, sin restricciones de idioma y limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años. Las búsquedas electrónicas fueron hechas entre octubre y noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. La calidad de los estudios fue valorada con las herramientas AMSTAR e ISPOR. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad.

## Resultados:

El estudio de Jansen 2011 reportó para el desenlace de reducción de fracturas vertebrales, al zoledronato comparado con ibandronato como superior con un RR de 0.58 (IC 95% 0.37-0.92), estadísticamente significativo.

El estudio de Migliore 2013 reportó para el desenlace de riesgo de nuevas fracturas vertebrales, en la comparación risedronato versus ibandronato un OR de 1.17 (IC 95% 1.37-1.91) a favor de ibandronato, diferencia que no es estadísticamente significativa.

Para el desenlace de riesgo de nuevas fracturas vertebrales, en la comparación de ibandronato vs denosumab, el ibandronato muestra inferioridad en cuanto a la efectividad comparado con el denosumab con un OR de 1.56 (IC95% 0.97-2.53) pero esta diferencia no es estadísticamente significativa, también se reporta para la comparación ibandronato versus zolendronato un OR de 1.58 (IC95% 1 a 2.50).



Para el desenlace de reducción de fracturas de cadera el estudio de Jansen 2011 reportó para la comparación de risedronato vs ibandronato un RR de 0.52 (IC95% 0.12 a 2.15) resultado no estadísticamente significativo, y para la comparación de zoledronato versus ibandronato se reportó un RR de 0.38 (IC 95% 0.09 a 1.43) diferencia no estadísticamente significativo. Para la comparación alendronato versus ibandronato se reportó un RR de 0.40 (IC95% 0.09 a 1.55), no estadísticamente significativo.

Para el desenlace de reducción de fractura no vertebra/no cadera en el estudio Jansen 2011, se evidencia un resultado estadísticamente significativo en la comparación de risedronato versus ibandronato RR 0.5 (IC95% 0.35 a 0.90), a favor del risedronato.

Respecto a la seguridad el estudio de Young Ho Lee compara el ibandronato versus alendronato con una frecuencia de eventos adversos menor para el ibandronato, con un RR de 0.989 (IC95% 0.913 a 1.071  $p=0.77$ ) resultado no estadísticamente significativo. Respecto a los eventos adversos gastrointestinales se encontró una diferencia no estadísticamente significativa favor del alendronato con un RR de 1.059 (IC95% 0.937 a 1.198  $p=0.357$ ). La diferencia en retiros a causa de eventos adversos fue mayor en el grupo de pacientes tratado con ibandronato comparado con alendronato (RR 1.044 IC95% 0.787 a 1.386  $p=0.76$ ), resultado no estadísticamente significativo.

## Conclusiones:

### Efectividad:

Fracturas vertebrales: de acuerdo con los hallazgos la revisión de comparaciones indirectas se puede concluir que el ácido ibandróico es inferior en efectividad comparado con el ácido zoledróico en la reducción de fracturas vertebrales.

Comparando el risedronato con el ibandronato no se encuentra diferencias estadísticamente significativas en la reducción de fracturas vertebrales ni tampoco en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

En la comparación entre ibandronato y denosumab el riesgo de nuevas fracturas no muestra diferencias estadísticamente significativas.

Fractura de cadera: No hay diferencias estadísticamente significativas para el desenlace que mide la reducción de fracturas de cadera en las comparaciones de ácido risedróico versus ácido ibandróico y ácido zoledróico versus ácido ibandróico.

Fractura no vertebra/no cadera: Se evidencia que el ácido ibandronico es inferior al ácido risedronico en la reducción de fracturas no vertebra-no cadera.

### **Seguridad:**

El ácido ibandronico reporta un perfil de seguridad a favor respecto al alendronato, sin embargo las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas respecto al reporte de eventos adversos, a la presencia de síntomas gastrointestinales secundarios secundarios a la administración del medicamento y al retiro de pacientes a causa de eventos adversos.

## Introducción

La evaluación de efectividad y seguridad de ácido ibandrónico para personas con osteoporosis se desarrolla en el marco de la actualización del Plan Obligatorio de Salud (9) en Colombia. Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

Luego de que el IETS recibiera el listado de tecnologías priorizadas para evaluación, se dio inicio a la evaluación de tecnologías en salud. Para efectos de este reporte, la evaluación de efectividad y seguridad se entenderá como un documento técnico, elaborado con base en la mejor evidencia disponible, sobre los beneficios y posibles daños de una tecnología en salud, la cual se compara con todas las tecnologías relevantes en el contexto de una indicación específica. El proceso incluye la participación de un amplio grupo de expertos clínicos y otros actores relevantes en diferentes etapas del proceso. Se espera que este reporte de efectividad y seguridad se constituya en uno de los insumos para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con el cuidado de la salud.

La osteoporosis (OP) se ha definido como una enfermedad caracterizada por la pérdida de masa ósea, el deterioro del tejido y la alteración de la arquitectura ósea, a un punto en el que se pierde la resistencia del esqueleto y se incrementa el riesgo de padecer fracturas (8).

La osteoporosis posmenopáusica se clasifica en el grupo de OP primarias, y su fisiopatología de base incluye el desarrollo de defectos en la microarquitectura del hueso trabecular, la reparación defectuosa de microlesiones en actividades diarias, y la alta tasa de remodelación ósea, todos estos mecanismos ocurren en relación directa con la edad (10). En esta categoría también está la osteoporosis senil, que se asocia con edades mucho mayores (70 años o más) y ciertos tipos de fracturas (cuello del fémur) (11).

La OP por desuso se clasifica en el grupo de OP secundarias, y su fisiopatología de base es la reducción del estrés mecánico fisiológico sobre el hueso, cuya ausencia inhibe la formación ósea mediada por osteoblastos y acelera la resorción ósea mediada por osteoclastos (12). En este grupo se incluyen las OP que acompañan trastornos genéticos, metabólicos, fibrosis quística, enfermedades de depósito, cirrosis hepática enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros.

El desenlace clínico más importante de la condición son las fracturas producidas por el trastorno en el esqueleto, padecidas por hasta 3 de cada 10 mujeres en edad posmenopáusicas y 1 de cada 10 hombres mayores de 50 años (fracturas de vértebras de la columna, distales de radio). Cifras que aumentan con la edad hasta 5 de cada 10 mujeres en

edad mayores de 70 años y 2,5 de cada 10 hombres mayores de 70 años (fracturas de cuello del fémur o de cadera).

Después del desenlace, en el año siguiente a la fractura muere 1 - 2 de cada 10 pacientes fracturados, 3 necesitan cuidado y solo 5 de cada 10 regresan a la normalidad. Todo esto con el impacto económico sobre los sistemas por la atención de las fracturas y las limitaciones a la vida normal secundarias a la fractura.

El objetivo del tratamiento farmacológico de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas para lo cual los bifosfonatos son el grupo de fármacos recomendados como primera línea en el manejo de estos pacientes. Dentro de este grupo de fármacos se reconoce el etidronato, el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el zoledronato (13).

En esta evaluación de tecnologías se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de ácido ibandronico en el tratamiento de pacientes con Osteoporosis. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el periodo 2015.

## **1. Condición de salud y tecnologías de interés**

### **1.1. Condición de salud de interés**

Después de completado el ciclo de crecimiento en las dos primeras décadas de la vida de los humanos, solo existen dos formas de modificar la calidad, cantidad y distribución del tejido óseo: la modelación y la remodelación (14).

La primera consiste en la combinación de aposición osteoblástica de hueso nuevo y destrucción osteoclástica de hueso preexistente, en diferentes lugares del esqueleto y sin sincronía que produce como resultado la única forma de ganancia neta de masas ósea, y es el mecanismo para corregir una osteopenia o una osteoporosis, haciendo más eficiente el diseño óseo al incrementar el ancho cortical o el grosor de las trabéculas. Este mecanismo disminuye con el paso del tiempo, después de la 4°– 5° década (14).

La remodelación es un proceso sincrónico (sucesivo) y localizado, de destrucción osteoclástica de pequeñas cantidades de hueso pre-existente, que después es se repone de forma total o parcialmente por formación osteoblástica en el mismo sitio, que produce como resultado un balance neutro o negativo, útil para mantener la homeostasis del esqueleto reemplazando tejido viejo o reparando tejido dañado y es la única forma conocida de perder

masa ósea, pero que al predominar después de la segunda mitad del ciclo vital se constituye en la causa básica de todas las osteopenias y osteoporosis. La remodelación puede ocurrir sobre las superficies endósticas y trabeculares (lagunas de Howship) eliminando trabéculas o adelgazando cortezas en cuyo caso altera el diseño óseo o puede darse en los sistemas de Havers, lo que reduce la rigidez del hueso, no por alteración de su microestructura, sino por exceso de porificación o tunelización (haversianización) (14).

Las fracturas por osteoporosis ocurren con más frecuencia en las estructuras óseas de la columna vertebral, cadera, antebrazo distal y húmero proximal, así como en muchos otros sitios, incluyendo las costillas, la pelvis, fémur y tibia. En especial las fracturas distales, como las de la cadera, son el desenlace clínico más importante de OP, dado que dan cuenta de gran parte de la morbilidad y mortalidad. No hay una definición estándar para el término "fractura osteoporótica", pero se asume en la literatura que es equivalente a la fractura que se presenta ante un trauma mínimo o moderado en hombres y mujeres después de los 50 años (15).

Se estima la prevalencia de la OP en más de 200 millones de personas afectadas y la incidencia de fractura por OP en el mundo para el año 2000, se estimó en 9 millones de casos, de los cuales 1,6 millones correspondieron a fracturas de la cadera, 1,7 millones a fracturas del antebrazo y 1,4 millones de fracturas clínicas de las vértebras (15).

Del 30 al 50% de las mujeres en edad posmenopáusica padecen la OP, en los EE.UU una fractura osteoporótica de la cadera, la muñeca o la columna vertebral, ocurre a lo largo de la vida en un 40% de mujeres posmenopáusicas caucásicas y un 13% de hombres de más de 50 años de edad (14).

El costo anual de la atención de la morbilidad por OP en el año 2000, se estimó en 20 billones de dólares en los EE.UU y 30 billones de euros en Europa (15).

Las anteriores estimaciones de morbilidad y costo de atención no incluyen aproximaciones para la discapacidad importante y las limitaciones en el funcionamiento cotidiano que producen (15).

Después de que ocurre una fractura de cadera, un promedio de hasta el 20% de los pacientes fallece en el siguiente año, otro 10% de los pacientes pasan a ser dependientes de cuidado institucional, un 19% necesita cuidados ambulatorios y solo un 30% a 50% regresan a su actividad habitual (14).

La osteoporosis se clasifica en osteoporosis primaria, dentro de la cual está la osteoporosis posmenopáusica, y en osteoporosis secundaria dentro de la cual está la que se desarrolla asociada a diabetes mellitus, a condiciones neurológicas incapacitantes (osteoporosis por

desuso) como esclerosis múltiple, enfermedad de párkinson, accidente cerebrovascular, trauma craneoencefálico, parálisis cerebral, a otras condiciones sistémicas como el cáncer, la enfermedad cardiopulmonar, trasplante de órganos, el finalmente uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides (GC) (16).

#### Factores de riesgo.

La literatura propone una clasificación de factores de riesgo con propósito predictivo, que se clasifican en:

#### Criterios Mayores:

- Fractura previa por fragilidad
- Antecedente familiar de fractura de cadera en padres o hermanos
- Tener 65 años o más
- IMC inferior a 20 Kg por m<sup>2</sup>
- Tratamiento con glucocorticoides (a: el paciente que está o ha estado expuesto a tratamiento con glucocorticoides orales durante más de 3 meses con una dosis de 5 mg o más de Prednisona =o su equivalente= por día)
- Falla ovárica prematura sin tratar
- Caídas en el último año
- Hiperparatiroidismo
- Trastornos en la conducta alimentaria (anorexia, bulimia, etc.)
- Mal nutrición crónica y mala absorción intestinal

#### Criterios Menores

- Consumir más de 3 U de alcohol por día (1 unidad equivale a 5 oz de vino ó 12 oz de cerveza)
- Tabaquismo
- Ingesta excesiva de cafeína
- Diabetes mellitus tipo 1
- Artritis reumatoide
- Hipertiroidismo
- Sexo femenino
- Menopausia temprana (40 a 45 años) sin tratar
- Aplicación de heparina
- Ingesta insuficiente de calcio y vitamina D

La OMS recomienda el uso de los criterios agrupados como mayores y en el año 2008, su comité de expertos, la Sociedad Europea para los aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO) y el comité de la Fundación Internacional para la Osteoporosis (IOF), propusieron la creación de la escala o herramienta FRAX para valorar la probabilidad de riesgo absoluto de fractura de cadera y de fracturas principales (vertebral, cadera, húmero y muñeca) a 10 años, para hombres y mujeres de 40 a 90 años que no habían recibido tratamiento para la osteoporosis. Esta escala se construyó con los datos de incidencia y prevalencia de fracturas en cada país, así como con datos de morbilidad (versión 3.7,

47 países, 5 continentes) y ha sido validada en Suecia, Estados Unidos (para población caucásica), Canadá, Suiza y Reino Unido, también están en curso procesos de validación con datos de otras cohortes. Tiene una herramienta en línea de acceso libre (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) que permite no solo el cálculo individual del riesgo, sino también umbrales de intervención con fármacos y la necesidad de realizar la Densidad mineral ósea (DMO). Para el uso de FRAX es posible considerar o no el valor de la DMO (16).

La definición de osteopenia y osteoporosis fue basada en valores de DMO, identificados y estandarizados en los años 1970 que sustentó las definiciones anteriores en la década de 1990, pero estas definiciones han sido cuestionadas porque los datos para construir el estándar, fueron obtenidos a partir de una población de raza blanca y de sexo femenino menor de 25 años que se han extrapolado a otros tipos de poblaciones (17).

En la actualidad la ISCD (*por sus siglas en inglés* International Society for Clinical Densitometry), recomienda realizar la DMO en los siguientes casos:

- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo para fractura.
- Mujeres durante la transición de la menopausia con factores de riesgo clínicos para fractura: bajo peso, fractura previa, uso de medicamentos de alto riesgo.
- Mujeres con fractura por fragilidad (trauma no severo).
- Mujeres con enfermedad o condición asociada con densidad ósea disminuida o pérdida de masa ósea (causas secundarias de osteoporosis).
- Mujeres que reciben fármacos asociados con densidad ósea disminuida o pérdida de masa ósea (glucocorticoides, anticonvulsivantes, heparina, etc.).
- Mujeres que se han consideradas candidato para recibir tratamiento farmacológico para osteoporosis.
- Mujeres que recibe tratamiento para osteoporosis, para evaluar la respuesta al tratamiento (16).

De forma sistemática, en la unidad de densitometría se analiza la DMO (g/cm<sup>2</sup>) en la columna lumbar (L2-L4) y en el tercio proximal del fémur (cuello femoral y cadera total) para cuantificar la densidad promedio mineral del hueso  $DPH = CMH / A$  [g/cm<sup>2</sup>], con ese dato obtenido la OMS recomienda usar una DMO con un puntaje-T menor a 2,5 DE para el diagnóstico de osteoporosis.

De acuerdo a un estudio basado en la clasificación de la OMS se estableció que 30% de las mujeres postmenopáusicas de raza blanca de los Estados Unidos tenían osteoporosis y 54% presentaba osteopenia en columna, cadera y muñeca. El estudio multicéntrico de fracturas vertebrales asintomáticas que se realizó en cinco países de Latinoamérica (estudio LAVOS: *The Latin American Vertebral Osteoporosis Study*), llevado a cabo en Buenos Aires, Argentina; Espíritu Santo, Brasil; Bogotá, Colombia; Puebla, México y San Juan, Puerto Rico, reporto en los cinco países una prevalencia global de 11,7% que aumentaba exponencialmente con la edad (17).

**Cuadro 1. Factores de riesgo para fractura.**

No Modificable	Potencialmente Modificable
Antecedentes personales de fractura como adulto	Fumador actual
Antecedente de fractura en familiar de primera generación	Índice de Masa Corporal <58Kg
Género Femenino	Deficiencia de Estrógenos
Edad avanzada	Amenorrea premenstrual prolongada (> 1 año)
Raza blanca	Menopausia temprana (<45 años) u ooforectomía bilateral
Demencia	Baja ingesta de calcio
	Alcoholismo
	Deterioro de la vista a pesar de la corrección adecuada
	Caídas recurrentes
	Inadecuada actividad física
	La mala salud / fragilidad (18).

En Colombia a partir de los 45 años la posibilidad de presentar osteoporosis en el grupo de mujeres puede alcanzar hasta 25% y a partir de este momento se inicia un aumento importante, especialmente durante los diez primeros años después de la menopausia.

Según las estadísticas recolectadas en Colombia mediante el sistema SISPRO se presentaron 5.943 diagnósticos entre el año 2009 y el 2013 de osteoporosis postmenopáusica, con fractura patológica (código CIE-10 número M800 (19).

**Cuadro 2. Casos con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica, con fractura patológica en población que consulta al sistema de salud, Colombia, 2009-2013.**

CODIGO CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
M800 - OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA, CON FRACTURA PATOLOGICA	864	903	1.339	1.778	1.059	5.943

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social – SISPRO (19).

Nota: los datos están basados en los RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios). Este sistema consolida la información de las personas que consultan al sistema de salud, por lo tanto estas cifras no se pueden interpretar como prevalencia o incidencia sino como la frecuencia de un diagnóstico para la población que consulta.

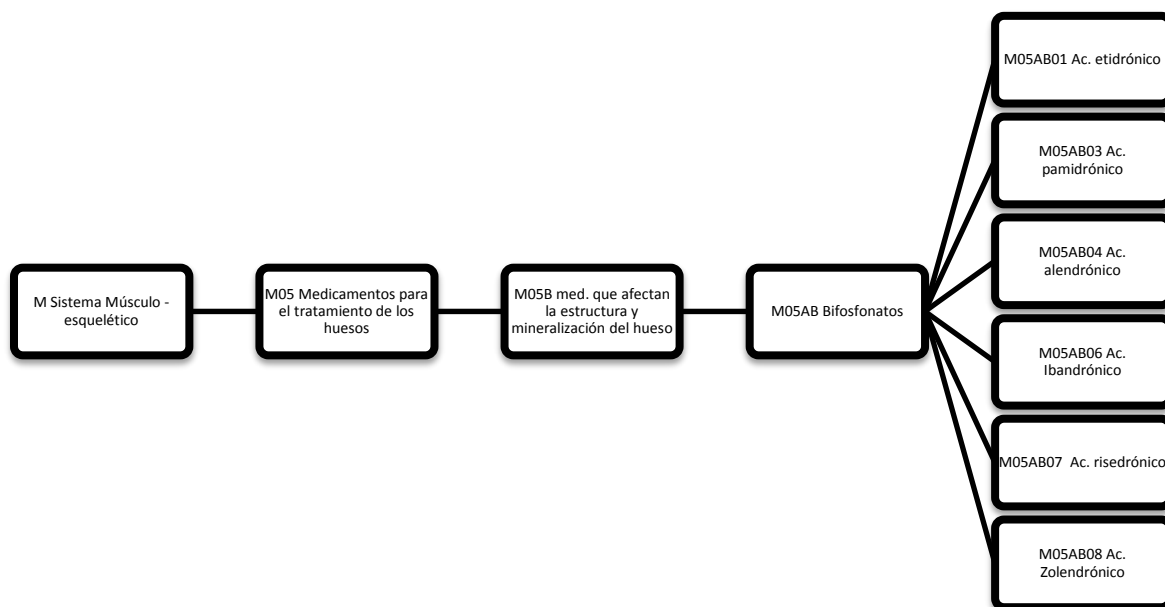


## 1.2. Tecnologías en salud de interés

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud está indicado para pacientes cuya densidad mineral ósea - DMO es inferior a 2,0 y no presentan factores de riesgo o inferior a 1,5 cuando existen factores de riesgo como tabaquismo, baja ingesta de calcio, uso de corticoides por más de tres meses, caídas recientes, baja actividad física, entre otros. El tratamiento farmacológico considera opciones como la vitamina D, suplementos de calcio, bifosfonatos y recientemente teriparatida y denosumab (20).

### 1.2.1 Clasificación ATC

El ac. Ibandrónico pertenece al grupo del Sistema musculo esquelético, específicamente a medicamentos para el tratamiento de los huesos que afectan la estructura y mineralización, del nivel bifosfonatos. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE (21).



*Ilustración 1 Estructura del grupo de y sus comparadores*

Fuente : construcción propia (21)

### 1.2.2 Información acerca del medicamento

**Mecanismo de acción:** los bifosfonatos inhiben la resorción osteoclástica del hueso, cuando comienza la resorción del hueso que está impregnado de bifosfonato, éste es liberado y captado por el osteoclasto, deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, y su adhesión a la superficie del hueso, la producción de protones y enzimas lisosómicas necesarios para continuar la resorción ósea (22, 23).

**Dosificación y forma de administración:** La dosis recomendada es 150mg por vía oral, una vez al mes. Debe tomarse en ayunas (ayuno de mínimo 6 horas) y 1 hora antes del desayuno o la primera bebida del día diferente al agua. La dosis debe repetirse el mismo día del mes que se inició el tratamiento, en caso de olvido de una dosis debe tomarse la mañana siguiente a menos que falten 7 días para la siguiente toma, en este caso deberán esperar a la siguiente dosis (23).

**Precauciones:** Pacientes con antecedentes de alergia al ácido ibandronico o a alguno de los excipientes o a otros bifosfonatos, y en pacientes con hipocalcemia no corregida. Puede reducir transitoriamente los valores de calcio sérico. No debe administrarse en períodos de embarazo y lactancia. Antes de administrar el tratamiento intravenoso es preciso corregir la hipocalcemia u otros trastorno del metabolismo óseo o mineral; los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina d. Anormalidades del esófago que retarden el vaciamiento, como la estenosis o la acalasia; duodenitis, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, hernia hiatal. Incapacidad para pararse o sentarse durante al menos 30 minutos. Hipocalcemia: hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Vitamina d3: metabólicas: los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nicturia, polidipsia, y proteinuria. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia. Precauciones y advertencias: puede ocurrir irritación severa de la mucosa gastrointestinal superior. Por lo anterior se deben seguir estrictamente las instrucciones de dosificación y tener precaución en pacientes con enfermedad activa del tracto gastrointestinal superior. Se debe suspender el tratamiento si aparecen nuevos síntomas o hay empeoramiento de los existentes. La hipocalcemia puede empeorar y debe ser corregida antes del su uso de ácido ibandronico. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Raramente se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula (24).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido ibandrónico o a alguno de los excipientes; hipocalcemia; anomalías esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia; imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos (23).

Reacciones adversas: Se evidenciaron durante los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas de acuerdo a la clasificación órgano sistema:

### Cuadro 3. Reacciones adversas.

Sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	Reacción/ shock anafiláctico *
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos		
Trastornos oculares			Inflamación ocular*	
Trastornos gastrointestinales*	Esofagitis, Gastritis, Reflujo gastroesofágico, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas	Esofagitis incluyendo ulceraciones o estenosis esofágicas y disfagia, Vómitos, Flatulencia	Duodenitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		Angioedema, Edema facial, Urticaria	
Trastornos músculo - esqueléticos, y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia, Dolor musculoesquelético, Calambres musculares, Rigidez musculoesquelética	Dolor de espalda	Fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur†	Osteonecrosis mandibular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fuente : Tomado de EMA (23) *De acuerdo a estudios de vigilancia post-comercialización				

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: Puede ser empleado de forma ambulatoria u hospitalizada. Debe tenerse especial cuidado al ser administrado por vía oral, la administración intravenosa debe realizarse por personal entrenado para tal fin.

### 1.2.3 Información de la agencia sanitaria - INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidenciaron 34 registros sanitarios, 30 vigentes, 3 cancelados y otro con pérdida de la fuerza de ejecución; 28 contienen la indicación objeto de estudio para tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen liberación fármaco de 150mg y solución inyectable de 3mg (24).

Indicación aprobada: Está indicado para Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (24).

### 3.2.2 Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización.

### Cuadro 4. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para ácido ibandronico.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Enero 2007	Revisión de la posibilidad de causar fibrilación articular debida al uso de bifosfonatos, no se encontró relación en los casos reportados.	<a href="http://google2.fda.gov/search?q=ibandronate&amp;client=FDAgov&amp;proxystylesheet=FDAgov&amp;output=xmldata&amp;site=FDAgov-MedWatch-Safety&amp;requiredfields=-archive:Yes&amp;sort=date%3AD%3AL%3Ad1&amp;filter=0">http://google2.fda.gov/search?q=ibandronate&amp;client=FDAgov&amp;proxystylesheet=FDAgov&amp;output=xmldata&amp;site=FDAgov-MedWatch-Safety&amp;requiredfields=-archive:Yes&amp;sort=date%3AD%3AL%3Ad1&amp;filter=0</a>
	Enero 2011	Inclusión de alerta para el grupo de bifosfonatos: posibilidad de ocasionar fractura de fémur, no se ha establecido la causalidad, estas fracturas también pueden ocurrir en pacientes con osteoporosis sin tratar.	
	Abril 2013	Inclusión de alerta para el grupo de bifosfonatos: posibilidad de ocasionar osteonecrosis de la mandíbula; exacerbaciones del asma; dolor musculo – esquelético incapacitante y reacción anafiláctica.	
INVIMA		No se encontró información relacionada en el enlace.	<a href="https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf">https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf</a>
EMA	Abril 2011	La revisión del Comité de Productos Medicinales para uso humano concluyó que fracturas atípicas del fémur son un efecto de clase de los bifosfonatos. El beneficio supera el riesgo no obstante es necesario incluir esta alerta.	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/_content/news_content.do&amp;cid=2011_04_01_1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/_content/news_content.do&amp;cid=2011_04_01_1</a>

			ents/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
MHRA	Junio 2011	Se han reportado fracturas de fémur atípicas en pacientes con terapia de bifosfonatos, especialmente en aquellos con terapias en el largo plazo. Se debe suspender el medicamento si existe sospecha de fractura y se debe evaluar el riesgo beneficio de continuar el tratamiento. El uso de los bifosfonatos debe ser evaluado periódicamente.	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON120213">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON120213</a>
	Noviembre 2010	No existe evidencia suficiente para establecer una relación entre el riesgo de cáncer de esófago y el uso de bifosfonatos. Los pacientes deben seguir las instrucciones acerca de cómo tomar bifosfonatos y avisar a su médico en caso de irritación del esófago.	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON099870">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON099870</a>
	Noviembre 2009	Existe un riesgo de osteonecrosis de mandíbula, el cual es mayor en los pacientes que son tratados con cáncer frente a los que reciben tratamientos para osteoporosis o enfermedad de Paget. Todos los pacientes que reciban este tipo de medicamentos deben ser sometidos a un chequeo odontológico antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento deben tener una adecuada higiene oral, hacer chequeos de rutina, e informar síntomas como movilidad dental, dolor o sangrado.	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087704">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087704</a>

Fuente: Construcción propia con base en (23, 25-27)

## 2. Preguntas de evaluación

Para la formulación de la pregunta de evaluación se utilizó la estructura PICOT:

P: población.

I: tecnología de interés;

C: comparación;

O: desenlaces (del inglés outcome).

T: tiempo.

### 2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

En pacientes con osteoporosis, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con el ácido ibandronico comparado con el alendronato, etidronato, risedronato, zoledronato, ranelato de estroncio y denosumab?

**Cuadro 5. Pregunta de evaluación preliminar en estructura PICOT.**

<b>P</b>	Pacientes con Osteoporosis
<b>I</b>	Ácido Ibandrónico
<b>C</b>	Alendronato Risedronato Etidronato Ácido Zolendronico Ranelato de Estroncio Denosumab
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de fracturas</li> <li>Cambio en la densitometría ósea</li> </ul> Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis: CTX (Telopectido Carboxiterminales de colágeno), NTX (Aminoterminales de colágeno y Dpir (Deoxipirininolinas) en orina. <ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos Adversos</li> </ul>
<b>T</b>	Se tendrán en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados

Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud mediante la revisión de la Resolución 5521 del 27 de Diciembre del 2013.

Se consultó el registro sanitario vigente en la página web del INVIMA para la tecnología e indicación de interés.

Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC) y la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica para lo cual se consultaron las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (28)
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

## 2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

En pacientes con osteoporosis, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con el ácido ibandronico comparado con el aledronato, risedronato, etidronato, ácido zoledronico, denosumab, raloxifeno, ranelato de estroncio y teriparatide medido por la presencia de fracturas, el cambio en la densidad mineral ósea medido por la densitometría ósea, el cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis y los eventos adversos?

La pregunta de evaluación fue refinada y validada (cuadro 2) con base a la consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos en endocrinología).

### Cuadro 6. Pregunta de evaluación final en estructura PICOT.

<b>P</b>	Pacientes con Osteoporosis
<b>I</b>	Ácido Ibandrónico
<b>C</b>	Aledronato Risedronato Etidronato Ácido zoledronico. Denosumab Raloxifeno Ranelato de estroncio Teriparatide
<b>O</b>	Presencia de fracturas Cambio en la densidad mineral ósea medido por la densitometría ósea Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis Eventos Adversos
<b>T</b>	No aplica

La pregunta de evaluación fue publicada en la página web del IETS dentro del protocolo de evaluación para lo cual no se recibieron comentarios adicionales.

## 2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Los desenlaces dentro de la pregunta de evaluación fueron refinados y validados en base a las recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura) y consulta con expertos temáticos (especialistas clínicos endocrinólogos).

El experto temático calificó la importancia relativa de los desenlaces descritos empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace <b>no importante</b> para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace <b>importante pero no crítico</b> para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace <b>crítico</b> para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

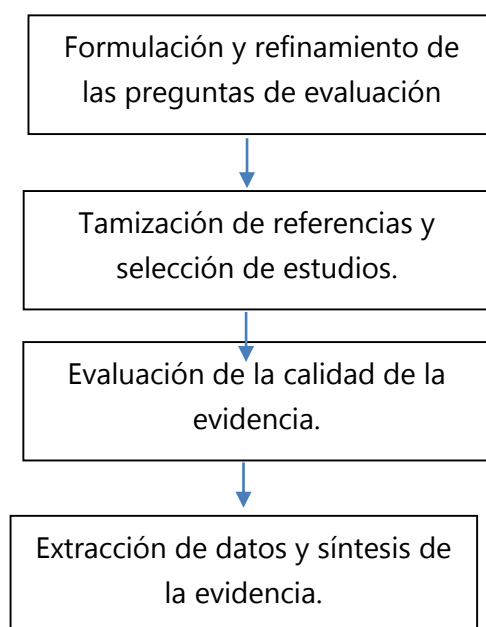
Con base en la puntuación media del grupo los desenlaces fueron considerados crítico para la toma de decisiones. Anexo 2

### 3. Métodos

La evaluación se realizó de acuerdo con el protocolo definido previamente por el grupo desarrollador. Este protocolo se encuentra publicado en la página web del IETS, según a metodología propuesta en el “Manual de procesos Participativos” del IETS (29).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (30).

A continuación se citan los pasos de la evaluación en resumen:





### 3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta final PICOT se definieron los criterios de elegibilidad de la evidencia, en términos de criterios de inclusión y exclusión.

#### 3.1.1. Criterios de inclusión

##### Población

Pacientes con osteoporosis.

##### Subgrupo

No aplica

##### Tecnología de interés

Ácido Ibandrónico.

##### Comparadores

Aledronato

Risedronato

Etidronato

Ácido zoledrónico.

Denosumab

Raloxifeno

Ranelato de estroncio

Teriparatide

##### Desenlaces

Presencia de fracturas

Cambio en la densidad mineral ósea medido por la densitometría ósea

Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis

Eventos Adversos

##### Tiempo

No aplica, pues no se evalúa sobrevida.

##### Estudios

- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se tratara de una revisión sistemática (31).

- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta únicamente estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial y la publicación final.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: últimos cinco años. Se seleccionó este rango de fecha de publicación considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (32).
- Estudios que reportaran datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

### 3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

## 3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y amplia de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave "osteoporosis" y "ácido ibandrónico", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos,

y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (33). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información. La búsqueda se realizó sin restricción de idioma ni fecha de publicación.

### 3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (26) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

### 3.2.3. Gestión documental

Se generó un reporte que contenía las estrategias de búsqueda para dar respuesta a la pregunta de investigación, garantizando así reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y el listado de referencias identificadas fueron mantenidos en formato electrónico.

El resultado de la búsqueda de referencias fue subido a una biblioteca de programa EndNoteX6® eliminando posteriormente las referencias duplicadas.

El resultado de la búsqueda fue resumido en el formato PRISMA (34).

## 3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias fue realizada por dos revisores de forma independiente (PS/JC) verificando por título y resumen frente a los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo de la evaluación. En los casos de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

### 3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se evaluó la calidad de las revisiones sistemáticas y de los metaanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación mediante las herramientas AMSTAR (35) e ISPOR (36).

### 3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios incluidos fueron descritas por un revisor (PS) a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estándar de extracción de datos en Excel® 2010. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con fecha de publicación más reciente.

Un revisor (JC) realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad con AMSTAR. Se construyeron perfiles de evidencia con los estimadores puntuales (individuales o combinados), sus respectivas medidas de incertidumbre e inconsistencia, valores de probabilidad (significancia estadística) y tamaños de muestra.

### 3.6. Diferencias entre el protocolo y la revisión

La pregunta PICOT fue re evaluada con el experto clínico debido a que las guías de práctica clínica incluyen en la escogencia de tratamiento inicial no solo a los bifosfonatos (aledronato, etidronato, risedronato, ácido zoledronico) sino también denosumab, raloxifeno, ranelato de estroncio y teriparatide por lo que se consideraron para la evaluación como comparadores. La evidencia no reportó análisis por subgrupos de tratamiento como se planteó inicialmente en el protocolo que permitiera concluir información de efectividad y seguridad

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda de evidencia

Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 3.

### 4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se identificaron un total de 108 referencias, de las cuales se tamizaron por título y resumen 89 y se evaluaron criterios de inclusión en texto completo a 10. Finalmente se incluyeron 3 referencias. Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 4.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en el Anexo 5 y Anexo 6 respectivamente.

### 4.3. Calidad de la evidencia

Dos de las referencias incluidas corresponden a revisiones sistemáticas de literatura de alta calidad (ISPOR 8/10, 9/10) (37), (38) y una de ellas corresponde a una revisión sistemática de baja calidad (AMSTAR 3/11)

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 7 y 8.

### 4.4. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 3 estudios, dos de alta calidad: Jansen, 2011 (39) y Migliore, 2013 (38) que desarrollaron metaanálisis de comparaciones indirectas. El estudio Lee YH 2011 (40) mostró una calidad baja y la comparación considerada en esta evaluación (ibandronato versus alendronato) es considerada en estudios de mejor calidad como Jansen, 2011 (39) y Migliore, 2013 (38) sin embargo, fue un estudio que evaluó el perfil de seguridad del ácido ibandronico por lo que se tomaron los datos de seguridad del mismo para fines del presente reporte.

### 4.5. Descripción de los estudios

Dos de las revisiones sistemáticas incluidas en esta evaluación, se acogieron a la recomendación de la OMS de darle prioridad dentro de la investigación a desenlaces clínicos relevantes (fractura clínica o morfométrica) sobre los desenlaces de tipo intermedio como la DMO o marcadores bioquímicos (16).

En el estudio Jansen 2011 (39) se integraron los datos de 8 ensayos clínicos con asignación aleatoria y 20.000 pacientes, que compararon diferentes bifosfonatos contra placebo (ácido

zoledrónico, alendronato, ácido ibandrónico, risedronato y etidronato), y evaluó 3 desenlaces después de un periodo de mínimo de 2 años de seguimiento: fractura vertebral, fractura de cadera, fractura no vertebra / no cadera.

En el estudio Migliore 2013 (38) se integraron los datos de 9 ensayos clínicos con asignación aleatoria y 31.393 pacientes, que compararon diferentes bifosfonatos y un anticuerpo monoclonal (ácido zoledrónico, alendronato, ácido ibandrónico, risedronato y denosumab) contra placebo para evaluar la eficacia medida en 3 desenlaces después de un periodo de mínimo de 2 años de seguimiento: fractura vertebral, fractura de cadera, fractura no vertebra / no cadera.

El estudio de Young Ho Lee integró 8 ensayos clínicos aleatorizados que reclutaron en total 3,329 pacientes para el grupo experimental y un total de 3,389 pacientes en el grupo control comparando ibandronato versus alendronato. En este estudio midieron dentro de los desenlaces de seguridad la frecuencia de eventos adversos, eventos adversos gastrointestinales y los retiros debido a eventos adversos (40).

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 9.

#### 4.6. Efectividad

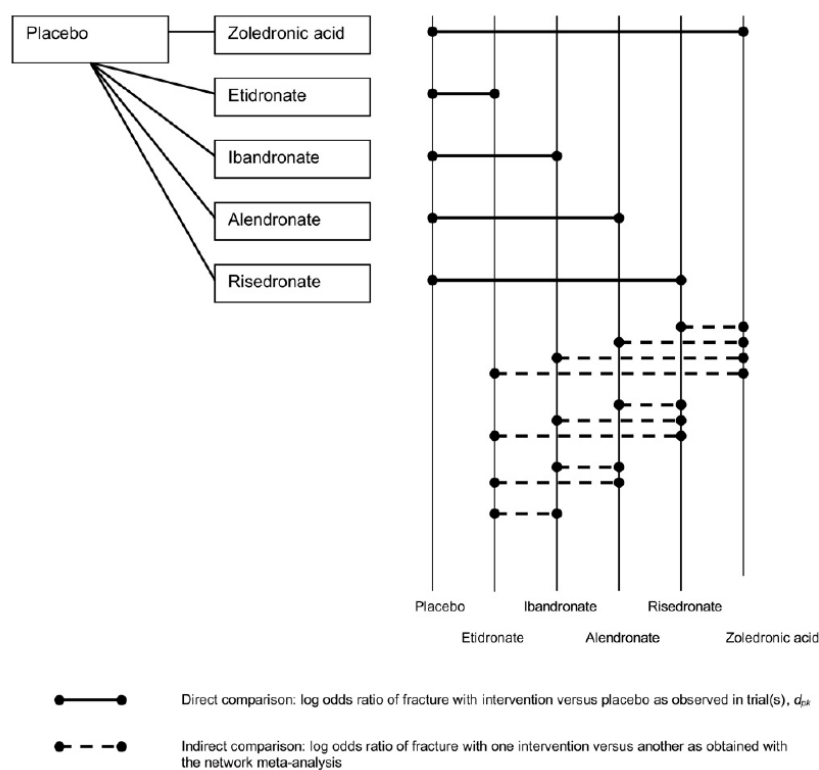
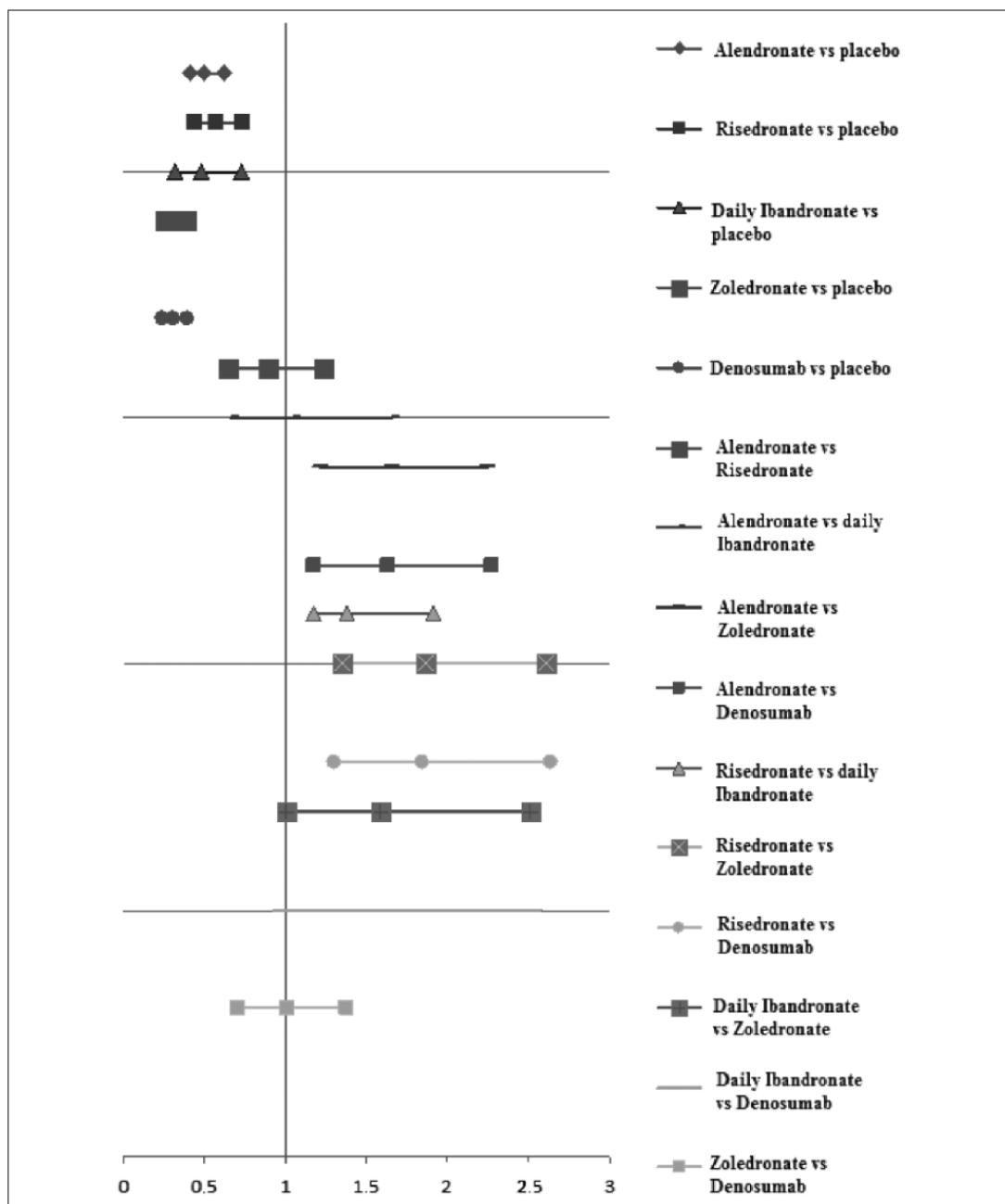


Figure 5 Network of placebo controlled trials and indirect treatment comparison.

Figura 1 Tomado de Jansen, 2011 Pagina 284.e1 (39)



**Figure 1.** Graphical evaluation of antiresorptive agents' RCTs results obtained by mean of a MTC meta-analysis of included studies.

Figura 2 Tomado de Migliore, 2013. Página 661 (38)

Los autores desarrollan un análisis de comparaciones indirectas y se reportan los siguientes resultados:

Desenlace fracturas vertebrales: fueron medidas como conteo de casos y por presentación clínica o morfométrica durante periodos de 3 años de tratamiento.

Jansen, 2011 (39) reportó para el desenlace de reducción de fracturas vertebrales, al zoledronato comparado con ibandronato como superior con un RR de 0.58 (IC 95% 0.37-0.92), estadísticamente significativo.

Y Migliore, 2013 (38) reportó para el desenlace de riesgo de nuevas fracturas vertebrales, en la comparación risedronato versus ibandronato un OR de 1.17 (IC 95% 1.37-1.91) a favor de ibandronato, diferencia que no es estadísticamente significativa.

Para el desenlace de riesgo de nuevas fracturas vertebrales, en la comparación de ibandronato vs denosumab, el ibandronato muestra inferioridad en cuanto a la efectividad comparado con el denosumab con un OR de 1.56 (IC95% 0.97-2.53) pero esta diferencia no es estadísticamente significativa, también se reporta para la comparación ibandronato versus zoledronato un OR de 1.58 (IC95% 1 a 2.50), que es estadísticamente significativo a favor del zoledronato.

Desenlace fracturas de cadera: medidas como conteo de casos y por presentación clínica o morfométrica durante periodos de 3 años de tratamiento.

Jansen, 2011 (39), reportó para la comparación de risedronato vs ibandronato un RR de 0.52 (IC95% 0.12 a 2.15) resultado no estadísticamente significativo, y para la comparación de zoledronato versus ibandronato se reportó un RR de 0.38 (IC 95% 0.09 a 1.43) diferencia no estadísticamente significativa. Para la comparación alendronato versus ibandronato se reportó un RR de 0.40 (IC95% 0.09 a 1.55), no estadísticamente significativo.

Migliore, 2013 (38) no reportó resultados en este desenlace.

Desenlace fractura no vertebra / no cadera: medidas como conteo de casos y por presentación clínica o morfométrica durante periodos de 3 años de tratamiento.

Jansen, 2011 (39) reportó un resultado estadísticamente significativo en la comparación de risedronato versus ibandronato RR 0.5 (IC95% 0.35 a 0.90), a favor del risedronato.

Migliore, 2013 (38) no reportó resultados en este desenlace.

No se encontró evidencia para los desenlaces de cambio en la densitometría ósea y cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis.



#### 4.7. Seguridad

El estudio de Young Ho Lee compara el ibandronato versus alendronato con una frecuencia de eventos adversos a favor del ibandronato con un RR de 0.989 (IC95% 0.913 a 1.071  $p=0.77$ ) sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa. Respecto a los eventos adversos gastrointestinales se encontró una diferencia a favor del alendronato con un RR de 1.059 (IC95% 0.937 a 1.198  $p=0.357$ ) esta diferencia no es estadísticamente significativa.

La diferencia en retiros a causa de eventos adversos fue mayor en el grupo de pacientes tratado con ibandronato comparado con alendronato (RR 1.044 IC95% 0.787 a 1.386  $p=0.76$ ) sin embargo la diferencia identificada no fue estadísticamente significativa.

Para las demás comparaciones no se encontraron reportes.

### 5. Discusión

En este reporte se presentan los resultados de los estudios producto de la búsqueda sistemática para ácido ibandróico en pacientes con osteoporosis. La evidencia identificada para efectividad es producto de meta análisis de comparaciones indirectas de alta calidad.

Ambos incluyen a ácido ibandróico para las comparaciones como medicamento individual comparado contra placebo y en comparaciones indirectas contra otros bifosfonatos orales y parenterales (zoledronato, alendronato, ibandronato, risedronato, etidronato) y contra un anticuerpo monoclonal (denosumab).

La comparación de efectividad de ácido ibandróico en forma individual, así como los demás bifosfonatos evaluados contra placebo, mostró diferencias a favor de los medicamentos en los desenlaces señalados como finales o clínicamente relevantes como lo fueron las fracturas vertebrales, de cadera y no vertebra, no de cadera.

La comparación de efectividad de ácido ibandróico con otros bifosfonatos, mediante comparaciones indirectas, reportó diferencias a favor del zoledronato en los desenlaces de fracturas vertebrales midiendo el riesgo de nuevas fracturas o la probabilidad de reducción de fracturas, mientras que en la reducción de fracturas no vertebra ni de cadera las diferencias favorecieron al risedronato.

La comparación de efectividad del ácido ibandronico con el denosumab reportó diferencias no estadísticamente significativas a favor del denosumab en el desenlace de riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

No se reportó información de efectividad comparada en términos de desenlaces intermedios como la DMO y los parámetros o marcadores bioquímicos.

En cuanto a la seguridad del ácido ibandronico, la frecuencia de eventos adversos es mayor con el alendronato sin embargo la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa. Respecto a los eventos adversos gastrointestinales y a los retiros por eventos adversos se encontró una diferencia a favor del alendronato pero esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

Los hallazgos de esta evaluación son transferibles a nuestro contexto, dado que la definición de población, condición y tecnología reportada por la literatura, son las mismas que se usan en nuestra práctica clínica habitual en Colombia.

La tecnología evaluada, no requiere cambios organizacionales adicionales de incluirse en el plan de beneficios.

Existe un vacío en el conocimiento en relación a:

La gran mayoría de los ensayos usan el placebo como comparador y eso plantea la necesidad de investigaciones sobre la efectividad comparativa de esta tecnología (ácido ibandronico) versus las otras tecnologías usadas (alendronato, risedronato, etidronato, denosumab, ranealto de estroncio, raloxifeno y teriparatide).

## 6. Conclusiones

### ▪ Efectividad

#### **Efectividad:**

Fracturas vertebrales: de acuerdo con los hallazgos la revisión de comparaciones indirectas se puede concluir que el ácido ibandronico es inferior en efectividad comparado con el ácido zoledrónico en la reducción de fracturas vertebrales.

Comparando el risedronato con el ibandronato no se encuentra diferencias estadísticamente significativas en la reducción de fracturas vertebrales ni tampoco en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

En la comparación entre ibandronato y denosumab el riesgo de nuevas fracturas no muestra diferencias estadísticamente significativas.

Fractura de cadera: No hay diferencias estadísticamente significativas para el desenlace que mide la reducción de fracturas de cadera en las comparaciones de ácido risedrónico versus ácido ibandrónico y ácido zoledrónico versus ácido ibandrónico.

Fractura no vertebra/no cadera: Se evidencia que el ácido ibandronico es inferior al ácido risedronico en la reducción de fracturas no vertebra-no cadera.

**Seguridad:**

El ácido ibandronico reporta un perfil de seguridad a favor respecto al alendronato, sin embargo las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas respecto al reporte de eventos adversos, a la presencia de síntomas gastrointestinales secundarios secundarios a la administración del medicamento y al retiro de pacientes a causa de eventos adversos.

## Referencias bibliográficas

1. Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Ruixo JJP. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: A dose-response-based meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(10):3746-55.
2. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Jun;97(6):1871-80. PubMed PMID: 22466336. Epub 2012/04/03. eng.
3. Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):253-62.
4. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in postmenopausal women. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12.
5. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: A meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):209-17.
6. Inderjeeth CA, Chan K, Kwan K, Lai M. Time to onset of efficacy in fracture reduction with current anti-osteoporosis treatments. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2012;30(5):493-503.
7. Maraldo MV, Vestergaard P, McMurdo MET, Schwarz P. The evidence for antiresorptive osteoporosis treatment in the elderly and old. *European Geriatric Medicine*. 2010;1(5):279-92.
8. Christiansen C. Consensus development conference on osteoporosis: Elsevier Science; 1993.
9. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS*. 2012;26(3):253-62.
10. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2012 Sep;41(3):475-86. PubMed PMID: 22877425. Epub 2012/08/11. eng.
11. de Mendoza MH. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(Suplemento 3).
12. Takata S, Yasui N. Disuse osteoporosis. *The journal of medical investigation : JMI*. 2001 Aug;48(3-4):147-56. PubMed PMID: 11694954. Epub 2001/11/07. eng.
13. Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, Garcia Vadillo A, Guanabens Gay N, Peris P, et al. [2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatología clínica*. 2011 Nov-Dec;7(6):357-79. PubMed PMID: 22078694. Epub 2011/11/15. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. spa.

14. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri AL, Sánchez A, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Medicina (Buenos Aires). 2013;73:55-74.
15. Oral A, Küçükdeveci A, Varela E, Ilieva E, Valero R, Berteau M, et al. Osteoporosis. The role of Physical and Rehabilitation Medicine Physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2013;49(4):565-77.
16. Boonen S, Klemes AB, Zhou X, Lindsay R. Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies. Journal of the American Geriatrics Society. 2010 Apr;58(4):658-63. PubMed PMID: 20345865. Epub 2010/03/30. eng.
17. ARDILLA E. Osteoporosis senil vs. osteoporosis menopausica. Diagnostico y manejo. Rev Col Menop. 1997.
18. Lindsay R, Cosman F. Chapter 354. Osteoporosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
20. Peña Torres E, Vanegas E. Efectividad de teriparatide para reducir la frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, en adultos con riesgo elevado de fractura. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud: IETS, 2013.
21. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).
22. OMS OMdIS. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la detección de la osteoporosis postmenopáusica. OMS, Serie Informes Técnicos; 843. OMS1994.
23. EMA. Resumen de las características técnicas del producto. Bonviva - Ibandrónico Ac. European Medicines Agency: European Medicines Agency, 2014.
24. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
25. INVIMA. Busqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323).
26. MHRA MaHpRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk); 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>.
27. EMA. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures EMA2011 [updated 15/04/11; cited 2014 27/11/14]. Available from:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/04/news\\_detail\\_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

28. Crosignani PG. Bone fractures after menopause. Human Reproduction Update. 2010;16(6):761-73.
29. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C.2014.
30. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
31. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
32. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garritty C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
33. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: [http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU\\_Hedges\\_home.aspx](http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx).
34. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
35. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
36. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28. PubMed PMID: 21669366. Epub 2011/06/15. eng.
37. Vieira HP, Leite IA, Araujo Sampaio TM, Dos Anjos De Paula J, Do Nascimento Andrade A, De Abreu LC, et al. Bisphosphonates adherence for treatment of osteoporosis. International Archives of Medicine. 2013;6(1).
38. Migliore A, Broccoli S, Massafra U, Cassol M, Frediani B. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17(5):658-67.
39. Jansen JP, Bergman GJD, Huels J, Olson M. The Efficacy of Bisphosphonates in the Prevention of Vertebral, Hip, and Nonvertebral-Nonhip Fractures in Osteoporosis: A Network Meta-Analysis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2011;40(4):275-84.e2.
40. Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Korean Journal of Internal Medicine. 2011;26(3):340-7.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

	Regis tro sanit ario	Nombre del Producto	Presentación comercial	Indicaciones	Titular Registro
1	INVI MA 2012 M- 00137 32	BONESE	Presentación: con 1, 2, 3 jeringas prellenadas de vidrio transparente tipo i por 3 ml por 3mg de solución Forma Farmacéutica: sh - soluciones	Para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.	PROCAPS S.A.
2	INVI MA 2010 M- 00105 54	IBANDRO MAS 150 TABLETAS	Presentación: caja por 1 tableta 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	LABORATORIOS PHARMA LIFE SAS
3	INVI MA 2007 M- 00070 12	OSTEOLON G 150 MG COMPRIMI DOS RECUBIERT OS	Presentación: caja por 1, 3 tableta s150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento y prevención de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas, para reducir el riesgo de fracturas. Hipercalcemia inducida por tumores o neoplasias.	TECNOQUIMICAS S.A.
4	INVI MA 2011 M- 00123 92	OSTEOCAL CIT TABLETAS	Presentación: caja por 1, 4, 6 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	QUIMICA PATRIC LTDA.
5	INVI MA 2006 M- 00055 21	BONVIVA TABLETAS RECUBIERT AS 150 MG	Presentación: caja por 1, 3 tableta s150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	PRODUCTOS ROCHE S.A.
6	INVI MA 2007 M- 00070 01	BONVIVA	Presentación: caja con 1, 4 jeringas precargadas por 3mg Forma Farmacéutica: sh - soluciones	Para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.	PRODUCTOS ROCHE S.A.
7	INVI MA 2007 M- 00075 01	OSEBAN INYECTABL E	Presentación: caja con 1, 5, 10 ampollas de vidrio por 3mg Forma Farmacéutica: sh - soluciones	Para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
8	INVI MA 2013	AC. IBANDRÓN ICO 150	Presentación: caja por 1, 2, 3, 4, 5 tabletas 150mg	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	TECNOFAR TQ S.A.S

	M-0014078	MG TABLETA RECUBIERTA	Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco		
9	INVI MA 2006 M-0006326	IBONE	Presentación: caja por 1, 2, 3 capsulas blandas por 150mg Forma Farmacéutica: cb - capsula blanda	Indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
10	INVI MA 2006 M-0005632	BONESE®	Presentación: caja por 1, 2, 3 capsulas blandas por 173mg Forma Farmacéutica: cb - capsula blanda	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	PROCAPS S.A.
11	INVI MA 2013 M-0014494	GYNOPHARM IBONE D	Presentación: caja por 1, 2, 3 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis. Ibhone d no debe ser utilizado para tratar la deficiencia de vitamina.	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S
12	INVI MA 2009 M-0009562	ALPEX IBANAT 150 MG TABLETAS	Presentación: caja por 1, 2, tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A
13	INVI MA 2010 M-0010962	MELIBA®	Presentación: caja por 1, 4, 6 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	ZAMBON COLOMBIA S.A.
14	INVI MA 2007 M-0006910	ACIDO IBANDRON ICO 150 MG	Presentación: caja por 1, 3 capsulas blandas por 168mg Forma Farmacéutica: cb - capsula blanda	Indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.	COLMED LTDA
15	INVI MA 2010 M-0011143	ACIDO IBANDRON ICO 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Presentación: caja por 1, 2, 3 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	LABORATORIOS LA SANTE S.A.
16	INVI MA 2010 M-	BONAMES® CAPSULAS DE	Presentación: caja x 1, 2, 3, 4 sobres porta blíster Forma Farmacéutica: sin clasificar	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	FARMA DE COLOMBIA S.A.



	00106 28	GELATINA BLANDA			
17	INVI MA 2013 M- 00140 93	GINEFARM ® 150 MG	Presentación: caja por 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	GRUPO FARMACEUTICO COLOMBIANO LTDA. GRUFARCOL LTDA.
18	INVI MA 2013 M- 00140 47	ACIBAN - 0	Presentación: caja por 1, 4, 6 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	IMPOFAR LTDA.
19	INVI MA 2008 M- 00077 15	IBANDRO MET 150 MG TABLETAS	Presentación: caja por 3, 6, 12 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas. Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico. Tratamiento de primera línea en pacientes con gliblastoma multiforme recién diagnosticado.	LABORATORIOS METLEN PHARMA S.A.S.
20	INVI MA 2011 M- 00127 77	IBANIC TABLETAS RECUBIERT AS POR 150 MG	Presentación: caja por 2, 4, 6 tabletas 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas.	GENFAR S.A.
21	INVI MA 2010 M- 00109 62	<b>MELIBA®</b>	Presentación : Caja por 1,4,6 tabletas Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 150mg	TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS.	ZAMBON COLOMBIA S.A.
22	INVI MA 2010 M- 00107 16	<b>UNOMES 150 MG TABLETAS RECUBIER TAS</b>	Presentación : Caja por 1,2,3 y 4 tabletas Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 150mg	TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS.	JOINPHARM S.A.
23	INVI MA 2007 M- 00069 96	IDENA 150 MG	Presentación : Caja por 1,2 y 3 tabletas Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración:	TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS.	MONTE VERDE S.A

			150mg		
24	INVI MA 2007 M- 00075 15	OSEBAN 150 MG	Presentación : Caja por 1,2 y 3 tabletas Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 150mg	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS, PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS Y PREVENIR LA DISMINUCIÓN DE LA MASA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON RIESGO DE OSTEOPOROSIS. HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMORES O NEOPLASIAS.	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
25	INVI MA 2013 M- 00140 47	<b>CONACIB AN-O</b>	Presentación : Caja por 1, 4 y 6 tabletas Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 150mg	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS, PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURAS Y PREVENIR LA DISMINUCIÓN DE LA MASA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON RIESGO DE OSTEOPOROSIS. HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMORES O NEOPLASIAS.	IMPOFAR LTDA.
26	INVI MA 2014 M- 00149 99	<b>Bandro-O</b>	Presentación : Caja x 1 Ampolla de Vidrio Tipo I, Incolora x 3 mL, con 1 Jeringa de 3 mL y aguja 21 G de 1 1/2. Forma farmacéutica: Sol. inyectable Concentración: 3mg	PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POST-MENOPAUSICAS.	VITALIS S.A. C.I.
27	INVI MA 2010 M- 00111 94	<b>IBANAT 3MG/ 3 ML INYECTAB LE</b>	Presentación : Caja x 1, 2 y 5 ampollas de Vidrio Tipo I, Incolora x 3 mL, con 1 Jeringa de 3 mL y aguja 21 G de 1 1/2. Forma farmacéutica: Sol. inyectable Concentración: 3mg	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS	GARMISCH PHARMACEUTICAL S.A.
28	INVI MA 2013 M- 00147 78	IBAMES 150 MG	Presentación : Caja por 1, 4 y 6 tabletas Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 150mg	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS	LABORATORIOS ANDROMACO S.A

Fuente: Construcción propia con base en (24).

## Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Presencia de Fractura	9
Cambio en la densitometría ósea	8
Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis	6
Eventos adversos	7

### Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Plataforma</b>	PUBMED
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/II/2015
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>#1 Osteoporosis[MeSH Terms] (45058)</p> <p>#2 osteoporosis[Title/Abstract] (47787)</p> <p>#3 (18 OR #2) (64219)</p> <p>#4 ibandronic acid[Supplementary Concept] (597)</p> <p>#5 ibandronic acid[Title/Abstract] (37)</p> <p>#6 ibandronate[Title/Abstract] (810)</p> <p>#7 (#4 OR #5 OR #6) (944)</p> <p>#8 Alendronate[MeSH Terms] (2942)</p> <p>#9 alendronate[Title/Abstract] (3429)</p> <p>#10 risedronic acid[Supplementary Concept] (977)</p> <p>#11 risedronic acid[Title/Abstract] (32)</p> <p>#12 risedronate[Title/Abstract] (1357)</p> <p>#13 Etidronic Acid [MeSH Terms] (2603)</p> <p>#14 etidronic acid [Title/Abstract] (44)</p> <p>#15 etidronate [Title/Abstract] (1080)</p> <p>#16 zoledronic acid[Supplementary Concept] (2289)</p> <p>#17 zoledronic acid[Title/Abstract] (2298)</p> <p>#18 zoledronate[Title/Abstract] (748)</p> <p>#19 denosumab [Supplementary Concept] (658)</p> <p>#20 denosumab [Title/Abstract] (1031)</p> <p>#21 Raloxifene [MeSH Terms] (2296)</p> <p>#22 raloxifene [Title/Abstract] (2753)</p> <p>#23 strontium ranelate [Supplementary Concept] (408)</p> <p>#24 strontium ranelate [Title/Abstract] (525)</p> <p>#25 Teriparatide [MeSH Terms] (1400)</p> <p>#26 teriparatide [Title/Abstract] (924)</p> <p>#27 (33 OR #5 OR #6 OR #7 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) (15041)</p> <p>#28 (#3 AND #7 AND #27 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; published in the last 5 years" (27)</p>
<b>Referencias identificadas</b>	27
<b>Referencias sin duplicados</b>	13

Reporte de búsqueda electrónica No. # 2	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	EMBASE.com
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/II/2015
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>#1 'osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' (114,528)</p> <p>#2 osteoporosis*:ab,ti (69,424)</p> <p>#3 (18 OR #2) (114,538)</p> <p>#4 'ibandronic acid'/exp (4,121)</p> <p>#5 ibandronic AND acid*:ab,ti (621)</p> <p>#5 ibandronate*:ab,ti (1,318)</p> <p>#6 (#4 OR #5 OR #6) (4,176)</p> <p>#7 'alendronic acid'/exp (12,481)</p> <p>#8 alendronic AND acid*:ab,ti (1,054)</p> <p>#9 alendronate*:ab,ti (5,027)</p> <p>#10 'risedronic acid'/exp (6,239)</p> <p>#11 risedronic AND acid*:ab,ti (593)</p> <p>#12 risedronate*:ab,ti (2,050)</p> <p>#13 'etidronic acid'/exp (6,356)</p> <p>#14 etidronic acid*:ab,ti (636)</p> <p>#15 'zoledronic acid'/exp (10,649)</p> <p>#16 zoledronate*:ab,ti (1,095)</p> <p>#17 zoledronic AND acid*:ab,ti (4,102)</p> <p>#18 'denosumab'/exp (3,723)</p> <p>#19 denosumab*:ab,ti (1,921)</p> <p>#20 'raloxifene'/exp (9,441)</p> <p>#21 raloxifene*:ab,ti (3,656)</p> <p>#22 'strontium ranelate'/exp (1,995)</p> <p>#23 strontium ranelate*:ab,ti (1,111)</p> <p>#24 'parathyroid hormone(1-34)'/exp (teriparatide) (4,664)</p> <p>#25 parathyroid hormone*:ab,ti (teriparatide) (33,281)</p> <p>#26 teriparatide*:ab,ti (1,583)</p> <p># 27((#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) (68,378)</p> <p>#6 AND #27) ('meta analysis'/de/py OR 'systematic review'/de) AND [2010-2014]/py AND [embase]/lim (72)</p>
<b>Referencias identificadas</b>	72
<b>Referencias sin duplicados</b>	58

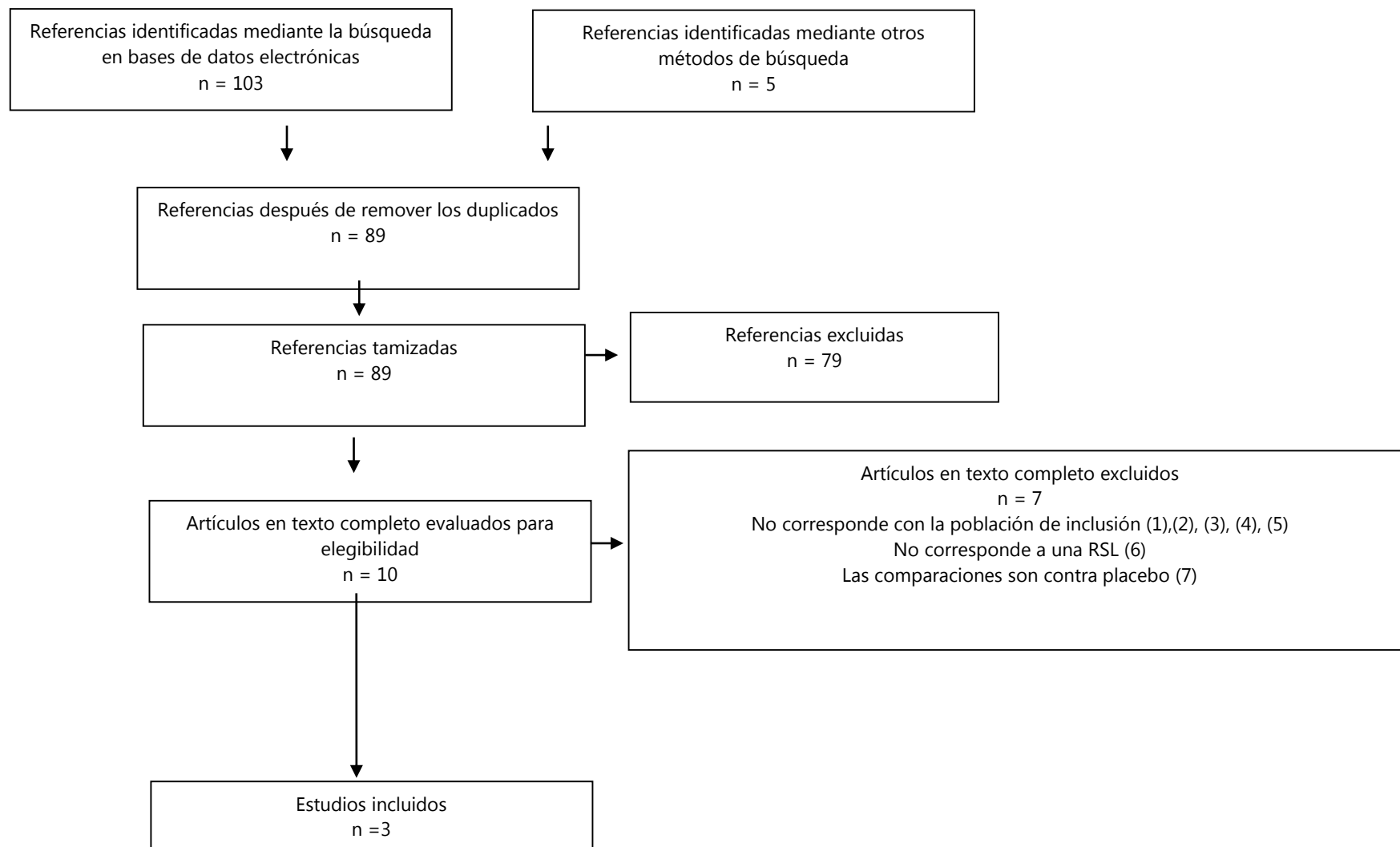
Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	BVS
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/II/2015
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	(mh:(osteoporosis)) OR (tw:(osteoporosis)) AND (tw:(ibandronato)) AND (mh:(Ácido Etidrónico)) OR (tw:(ácido etidronico)) OR (tw:(ácido risedronico)) OR (tw:(alendronato)) OR (mh:(alendronato)) OR (tw:(zoledronato)) OR (mh:(zoledronato)) OR (tw:(denosumab)) OR (tw:(raloxifene)) OR (mh:(raloxifene)) OR (tw:(strontium ranelate)) OR (tw:(parathyroid hormone)) OR (mh:(parathyroid hormone)) OR (tw:(teriparatide)) db:("LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews")) (2)
<b>Referencias identificadas</b>	2
<b>Referencias sin duplicados</b>	2

Reporte de búsqueda electrónica No. # 4	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unbosque.edu.co/cochranelibrary/search/quick">http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unbosque.edu.co/cochranelibrary/search/quick</a>
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	02/II/2015
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees (3206)</p> <p>#2 osteoporosis*:ab,ti (3918)</p> <p>#3 #1 or #2 (5050)</p> <p>#4 ibandronic acid*:ab,ti (28)</p> <p>#5 ibandronate*:ab,ti (217)</p> <p>#6 #4 or #5 (233)</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Etidronic Acid] explode all trees] (414)</p> <p>#8 etidronic acid*:ab,ti (26)</p> <p>#9 etidronate*:ab,ti (242)</p> <p>#10 risedronic acid*:ab,ti (13)</p> <p>#11 risedronate*:ab,ti (322)</p> <p>#12 alendronate*:ab,ti (781)</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Alendronate] explode all trees] (576)</p> <p>#14 zoledronic acid *:ab,ti (673)</p> <p>#15 denosumab*:ab,ti (237)</p> <p>#16 MeSH descriptor: [Raloxifene] explode all trees (408)</p> <p>#17 raloxifene*:ab,ti (607)</p> <p>#18 strontium ranelate*:ab,ti (96)</p> <p>#19 MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees (160)</p> <p>#20 teriparatide*:ab,ti (190)</p> <p>#21 parathyroid hormone*:ab,ti (1530)</p> <p>#22 MeSH descriptor: [Parathyroid Hormone] explode all trees (1160)</p> <p>#23 (14 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22) (4551)</p>

	<p>#24 #3 and #6 and #23 Publication Year from 2010 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) (1)</p> <p>#25 #3 and #6 and #23 Publication Year from 2010 to 2014, in Other Reviews (1)</p> <p>Total 2</p>
<b>Referencias identificadas</b>	2
<b>Referencias sin duplicados</b>	0



#### Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.**

Jansen JP, Bergman GJD, Huels J, Olson M. The Efficacy of Bisphosphonates in the Prevention of Vertebral, Hip, and Nonvertebral-Nonhip Fractures in Osteoporosis: A Network Meta-Analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;40(4):275-84.e2. (39).

Migliore A, Broccoli S, Massafra U, Cassol M, Frediani B. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(5):658-67 (38).

Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2011;26(3):340-7 (40).

**Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.**

Hopkins, R. B., et al. (2011). "The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women." *BMC Musculoskelet Disord* 12. La razón de exclusión es porque no corresponde a la población de interés puesto que incluye ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en mujeres postmenopáusicas (4).

Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Jun;97(6):1871-80. PubMed PMID: 22466336. Epub 2012/04/03. eng. La razón de exclusión es porque no corresponde a la población de interés puesto que incluye pacientes a riesgo de desarrollar osteoporosis (2).

Inderjeeth CA, Chan K, Kwan K, Lai M. Time to onset of efficacy in fracture reduction with current anti-osteoporosis treatments. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2012;30(5):493-503. La razón de su exclusión es porque no corresponde a una revisión sistemática de la literatura (6).

Mandema, J. W., et al. (2014). "Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: A dose-response-based meta-analysis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99(10): 3746-3755. La razón de exclusión es porque no corresponde a la población de interés debido a que incluye pacientes con osteopenia (1).

Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013 Jan;24(1):253-62. PubMed PMID: 23100120. Epub 2012/10/27. Eng. La razón de exclusión es porque no corresponde a la población de interés puesto que incluye pacientes a riesgo de desarrollar osteoporosis (3).

Maraldo MV, Vestergaard P, McMurdo MET, Schwarz P. The evidence for antiresorptive osteoporosis treatment in the elderly and old. *European Geriatric Medicine*. 2010;1(5):279-92. La razón de exclusión es porque las comparaciones son contra placebo (7).

Freemantle, N., et al. (2013). "Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: A meta-analysis." *Osteoporosis International* 24(1):

209-217. La razón de exclusión es porque no corresponde a la población de interés puesto que incluye pacientes a riesgo de desarrollar osteoporosis (5).

**Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).**

Criterio	Lee YH 2011 (40)
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> <li>La pregunta de investigación.</li> <li>Los criterios de inclusión.</li> </ul>	No
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos.</li> <li>Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</li> </ul>	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> <li>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.</li> <li>El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).</li> <li>Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</li> <li>Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</li> </ul>	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> <li>Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.</li> <li>Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</li> </ul>	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No

Criterio	Lee YH 2011 (40)
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.</li> <li>Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</li> </ul>	Si
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</li> <li>Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</li> </ul>	No

Criterio	Lee YH 2011 (40)
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</li> </ul>	No
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, <math>I^2</math>).</li> <li>Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</li> </ul>	Si
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</li> </ul>	No
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</li> </ul>	Si
Calidad global †	3/11

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).**

Criterio		Jansen 2011 (39)	Migliore 2013 (38)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción de los criterios de elegibilidad</li> <li>▪ Fuentes de información</li> <li>▪ Estrategias de búsqueda</li> <li>▪ Proceso de selección de los estudios</li> <li>▪ Extracción de datos</li> <li>▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos</li> </ul>	Si	No
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos</li> <li>▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia</li> <li>▪ Marco de análisis</li> </ul>	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Si	Si



Criterio		Jansen 2011 (39)	Migliore 2013 (38)
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	Si	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No	Si
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco	No	Si
Calidad global		8/10	9/10

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	<b>Migliore 2013 (38)</b>	<b>Jansen 2011 (39)</b>	<b>Young Ho Lee 2011</b>
Tipo de revisión	Revisión sistemática, metanálisis con comparaciones indirectas	Revisión Sistemática de la Literatura con Metanálisis de Comparaciones Indirectas	Revision Sistemática de la literatura y metanálisis de comparaciones directas
Población	Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis	Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis	Mujeres con osteoporosis postmenopáusica
Subgrupos	No se reportan	No se reportan	No se reportan
Comparaciones	zoledronato, alendronato, ibandronato, risedronato, denosumab	Ácido Zoledronico vs placebo, alendronato, risedronato, ibandronato y etidronato. Alendronato vs placebo, risedronato, ibandronato y etidronato. Tisedronato vs placebo, ibandronato y etidronato. Ibandronato vs placebo, etidronato. Etidronato vs placebo.	Ibandronato vs alendronato
Desenlaces	Fractura vertebral clínica o morfométrica	Fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales ni de cadera.	Cambio en la densidad mineral ósea medida en la espina lumbar, eventos adversos, eventos adversos gastrointestinales, retiros por eventos adversos, preferencia de tratamiento, conveniencia de tratamiento.
Número de estudios (diseño) y	9 ensayos clínicos, 31393 pacientes	8 Ensayos Clínicos Aleatorizados y 20,000 pacientes	8 Ensayos Clínicos Aleatorizados y 6,618 pacientes

pacientes incluidos			
Bases de datos consultadas	CENTRAL, CINAHL, Embase, HMIC, MEDLINE, PsycINFO	Medline, Embase, Cochrane	Medline, Cochrane controlled trials register
Fuentes de literatura gris	No	No reporta	No reporta
Fecha de búsqueda	Mayo 2010	No reporta	Junio 2010
Rango de fecha de búsqueda	Hasta Mayo de 2010	Desde Octubre del 2002 a Junio del 2007	Junio 2010
Restricciones de lenguaje	Inglés	Inglés	No refiere
Otros límites empleados	No reporta	No reporta	No reporta
Calidad de los estudios primarios	No se identificaron sesgos en la asignación al azar, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento, datos faltantes, reporte selectivo de resultados.	No reporta evaluación de calidad y menciona la posibilidad de sesgo en las comparaciones indirectas.	No reporta evaluación de calidad y menciona la posibilidad de sesgo
Fuentes de financiación	No reporta	Novartis farmacéuticos	No reporta
Conclusiones	El resultado de este metanálisis de comparaciones indirectas puede ser relevante para los médicos clínicos en la atención y toma de decisiones en gestiones de salud, lo que sugiere un rango de intervenciones entre agentes antirresortivos disponibles que podría ser relevante también desde un punto de vista social, dada la	El estudio actual comparó indirectamente la eficacia de los bifosfonatos en la prevención de las fracturas vertebrales, de cadera y las fracturas no vertebrales-no de cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. De los bisfosfonatos disponibles, el ácido zoledrónico 5 mg	El tratamiento con ibandronato una vez al mes con 150 mg fue clínicamente comparable y no inferior al tratamiento con alendronato de 70 mg. Las pacientes con osteoporosis postmenopáusica encontraron conveniente y prefieren el tratamiento mensual con ibandronato en lugar del alendronato

	<p>carga de las fracturas vertebrales por fragilidad en la osteoporosis que afectan la población que envejece en los países occidentales. Aunque las comparaciones de tratamientos mixtos entre alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato y denosumab no mostraron una diferencia estadísticamente significativa, este análisis sugiere que el zoledronato, en comparación con el placebo, proporcionaría la mayor tasa de reducción de las fracturas vertebrales que afectan a pacientes con osteoporosis.</p>	<p>parece ser el tratamiento más eficaz para la reducción de fracturas vertebrales, y el alendronato también para la reducción de fracturas de cadera. El risedronato mostró la mayor reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera. Ponderando las fracturas vertebrales, de cadera y las fracturas no vertebrales, de cadera por su impacto en el precio, la calidad de vida, y la incidencia, el ácido zoledrónico a dosis de 5mg es el bifosfonato que se espera que proporcione el mayor beneficio general.</p>	<p>semanal. Una dosis de 150 mg de ibandronato al mes fue superior y mejor tolerado, al tratamiento diario. La disponibilidad de un régimen de bisfosfonato menos frecuente, tales como el ibandronato mensual, permite a los pacientes elegir el régimen de dosificación que mejor se adapte a su estilo de vida y mejora la satisfacción del paciente y la adherencia al tratamiento de la osteoporosis, lo que aumenta la eficacia de la terapia de la osteoporosis. Una dosis de ibandronato una vez al mes de 150 mg proporciona una opción terapéutica eficaz para los pacientes con osteoporosis postmenopáusica.</p>
--	--	---	--



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)



[@ietscolombia](#)