



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad del ácido
risedrónico para prevenir y tratar la
osteoporosis secundaria en pacientes
expuestos a tratamiento sistémico
prolongado con corticosteroides**

Reporte N° 111

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.

Juan Javier Lammoglia Hoyos, Pediatra-Endocrinólogo.

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

Ángela Viviana Pérez Gómez. Médica, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica 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, Lammoglia J, Vanegas E. Efectividad y seguridad del ácido risedrónico para prevenir y tratar la osteoporosis secundaria en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides. Reporte N° 111. 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
subdireccion.etes@iets.org.co

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

Tabla de contenido

Resumen ejecutivo.....	8
Introducción	10
1. Condición de salud y tecnologías de interés	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnologías en salud de interés	13
2. Preguntas de evaluación.....	17
2.1. Formulación de la pregunta preliminar de evaluación	17
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	18
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	19
3. Métodos.....	20
3.1. Criterios de elegibilidad.....	20
3.2. Búsqueda de evidencia	22
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	24
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	24
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	24
3.6. Diferencias entre el protocolo y la revisión	25
3.7. Análisis estadístico.....	24
4. Resultados	24
4.1. Búsqueda de evidencia	25
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	25
4.4. Síntesis de la evidencia	25
4.5. Descripción de los estudios.....	25
4.6. Efectividad.....	25
4.7. Seguridad	27
5. Discusión.....	27
6. Conclusiones.....	29
Referencias bibliográficas.....	30
Anexos.....	33

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	33
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	38
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	39
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	47
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	48
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	49
Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	50
Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	51

Lista de Abreviaturas y Siglas

ATC Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.
CIE clasificación internacional de enfermedades
DE desviación estándar
DMO densidad mineral ósea
ECA Ensayo Controlado Aleatorizado.
EMA European Medicines Agency.
ETES Evaluación de Tecnología En Salud.
FDA Food and Drug Administration.
GC glucocorticoides
GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
IC Intervalo de Confianza.
IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
MeSH Medical Subject Headings.
MHRA Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
OIG osteoporosis inducida por glucocorticoides
OMS Organización Mundial de la Salud.
OP osteoporosis
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: osteoporosis inducida por Glucocorticoides (OIG) es la osteoporosis (OP) más frecuente dentro de la categoría de las OP secundarias, todos los pacientes en tratamiento prolongado con GC pueden desarrollar osteoporosis, debido a una mayor pérdida de hueso trabecular (5), las prevalencias de fractura secundaria a OIG están entre 30% y 50%.

Objetivo: evaluar la efectividad y la seguridad del ácido risendronico en la prevención y tratamiento de la osteoporosis secundaria a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo al protocolo definido previamente por el grupo desarrollador el cual incluye una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE, Google, WHO y clinicaltrials.gov para dar respuesta a la pregunta de investigación desarrollada bajo la estrategia PICOT en compañía de expertos técnicos y metodológicos.

Resultados: La comparación entre ácido risedronico y zoledrónico como tratamiento para prevención de la OIG con un uso de glucocorticoides menor a 3 meses, reportó un porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) con ácido zoledrónico de 2.46 (DE:0.84), versus -0.24 (DE:0.90) del risedronato y una diferencia a favor de zoledrónico de 2.70 (IC 95%: 0.99, 4.42), estadísticamente significativo; mientras para tratamiento de la OIG (tratamiento reciente con GC > 3 meses), reportó un porcentaje de cambio en la DMO con ácido zoledrónico de 4.69 (DE:0.52), versus 3.27 (DE: 0.52) del risedronato y una diferencia a favor de zoledrónico de 1.42 (IC 95%: 0.20, 2.64), es estadísticamente significativo. Los dos estudios referencian una diferencia a favor del ácido zoledrónico en el efecto sobre marcadores bioquímicos para resorción y formación ósea después de 12 meses de tratamiento, pero ninguno de los dos aportó los datos respecto al tamaño del efecto.

Respecto a la seguridad del risedronato el estudio publicado por Reid, 2009 (29) reportó una frecuencia de cualquier evento adverso en los pacientes intervenidos en el esquema de prevención del 77% (111/272 pacientes) en el grupo de ácido zoledrónico, mientras que en el grupo de risedronato fue del 65% (93/273 pacientes), con un valor de $p=0.0272$, una diferencia estadísticamente significativa, a favor del risedronato.

El estudio Reid, 2009 (29) reportó una frecuencia de cualquier evento adverso del 78% (211 pacientes) para el grupo de zoledronato, comparado con un 68% (186 pacientes) para el grupo de risedronato, con una p estadísticamente significativa de 0.0159, a favor del risedronato. El empeoramiento de la artritis reumatoidea fue el evento adverso serio más frecuente con un 8% para el ácido zoledronico comparado con un 6% en pacientes tratados con risedronato ($p=0.5067$), diferencia no estadísticamente significativa.

Conclusiones:

Efectividad: Para el desenlace del cambio en la densidad mineral ósea medida en espina lumbar, se evidencia que el ácido zoledrónico es más efectivo que el risedronato, tanto para prevenir como para tratar la osteoporosis secundaria en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides.

Seguridad: El reporte de eventos adversos fue más frecuente en el grupo que recibió ácido zoledrónico comparado con el grupo de pacientes que recibió risedronato para tratamiento y prevención de la osteoporosis secundaria al tratamiento sistémico prolongado con corticoides.

Introducción

Los GC tienen indicaciones terapéuticas para una variedad de enfermedades que cursan con inflamación, pero su uso continuo pueden generar en las personas que los usan una pérdida significativa de la masa ósea que aumentan su fragilidad ósea y el riesgo de que padezcan fracturas, en una relación directamente proporcional al tiempo de uso y la dosis de GC. Existe consenso clínico alrededor de la recomendación que propone dar medicación específica para el tratamiento preventivo de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y cambiar el estilo de vida en pacientes que van a recibir o reciben tratamiento con GC por periodos prolongados (6) (7).

El grupo farmacológico de los bifosfonatos, es la medicación específica a que hace referencia la recomendación y se considera el tratamiento de primera línea para prevenir las fracturas osteoporóticas por GC, en este grupo de medicamentos se encuentra el risedronato, fármaco que fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos con la indicación de prevenir y tratar la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis inducida por glucocorticoides y el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget (8).

En la práctica clínica, hay falta de cumplimiento terapéutico de hasta un 50% por parte de los pacientes que deben tomar un esquema de dosis diarias de bifosfonatos durante 1 año, lo que se asocia con mayores tasas de fractura. Esta falta de cumplimiento terapéutico se relaciona con la estricta indicación de la toma del medicamento en estricto ayuno y postura, además de la interferencia que se da porque los pacientes que reciben GC, lo hacen en forma simultánea con otros medicamentos (3).

También hay reportes de intolerancia gástrica y baja biodisponibilidad de los bifosfonatos orales (3).

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso del ácido risendronico en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio.

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 (9).

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 (9).

La remodelación es un proceso sincrónico (sucesivo) y localizado de destrucción osteoclástica de pequeñas cantidades de hueso pre-existente, que después 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) (9).

La osteoporosis (OP) se ha definido como una enfermedad del sistema óseo que se caracteriza 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.

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. El desenlace clínico más importante de la OP con las fracturas distales dentro de las cuales la más frecuente es la de cadera. Las fracturas de cadera generan morbilidad y mortalidad en pacientes adultos mayores. (11).

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 (10).

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 (11).

El costo anual de la atención de esta morbilidad por OP en el año 2000, se estimó en 20 mil millones de dólares en los EE.UU. y 30 millones de euros en Europa (10).

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 (10).

Luego de una fractura de cadera 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 (11). La osteoporosis se clasifica en osteoporosis primaria, dentro de la cual está la osteoporosis posmenopáusica, y en osteoporosis secundaria dentro de la cual esta 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 GC.

En el caso de los GC, la OIG es la forma más común de la osteoporosis secundaria, con reporte de frecuencia de fracturas que van en un rango de 30% – 50-% de los pacientes que reciben tratamiento prolongado con GC y que son directamente proporcionales al tiempo de tratamiento y la dosis usada. En los pacientes con artritis reumatoidea que son tratados con estos medicamentos, de 4 a 24% tienen diagnóstico de OP inducida, mientras se puede detectar en los mismos pacientes la osteopenia en un 28% a 61,9%, y una incidencia de fracturas de hasta 25% (10).

Los grupos de mayor riesgo en esta población de personas que reciben GC por tiempo prolongado son los hombres y las mujeres post-menopáusicas, entre estas se reportó una prevalencia de fracturas vertebrales sintomáticas y asintomáticas en las mujeres posmenopáusicas de hasta un 37% (3).

Se ha visto que el riesgo de fractura para la misma densidad mineral ósea es mayor en la osteoporosis inducida por glucocorticoides que en la osteoporosis posmenopáusica o en la osteoporosis senil (12). La dosis de glucocorticoides que indica riesgo de fractura en la literatura, es igual o mayor a 5 mg / día, con una duración mínima de tratamiento de al menos tres meses. En estos pacientes se da una mayor pérdida de hueso trabecular (tipo predominante de hueso en las vértebras) y es más pronunciada en el primer mes del tratamiento (5).

Utilizando las estadísticas recolectadas en Colombia mediante el sistema SISPRO la osteoporosis inducida por drogas, con fractura patológica, que se encuentra bajo el código CIE 10 número M804, reportaron 379 casos nuevos entre el año 2009 y el 2013 (13).

Cuadro 1. Casos con diagnóstico de osteoporosis inducida por drogas, con fractura patológica en población que consulta al sistema de salud, Colombia, 2009-2013.

CODIGO CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
M804 - OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR DROGAS, CON FRACTURA PATOLOGICA	61	71	84	120	43	379

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social – SISPRO (13).

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 (14) .

1.2.1 Clasificación ATC

El ácido risedrónico 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 ETES (15).

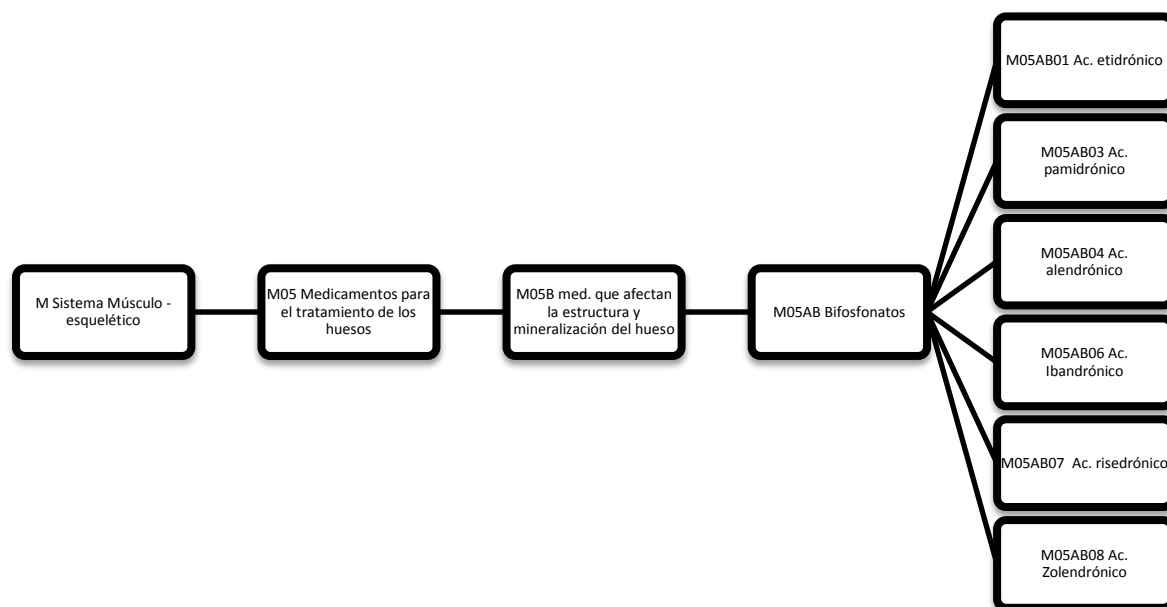


Ilustración 1 Estructura del grupo de y sus comparadores
Fuente: construcción propia (15)

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 (16-18).

Dosificación y forma de administración: La dosis recomendada es 35mg por vía oral, una vez a la semana. 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. La dosis recomendada de la forma de liberación inmediata 5mg una vez al día, tomándolo con agua por lo menos 30 minutos antes de cada comida (16, 17).

Precauciones: Pacientes con antecedentes de alergia al ácido risedronato 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. Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D de acuerdo a sus necesidades y la ingesta en la dieta. 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.

Hipercalcemia: 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. 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. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Raramente se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula (19).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido risedrónico o a alguno de los excipientes; hipocalcemia ocasionada por cualquier causa; 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 (16, 17).

Reacciones adversas: Las reacciones comunes en osteoporosis corresponden a:

- Dermatológicas: rash 7.9%
- Gastrointestinales: dolor abdominal 2.9 a 12.2%; constipación 2.9 a 12.2%; diarrea 4.9% a 10.8%; indigestión 3.9% a 10.8%; náusea 3.6% a 3.9%.
- Musculo-esqueléticos: dolor de espalda 5.9% a 28%.
- Renal: infecciones del tracto urinario (11.1%)
- Otros: Influenza hasta 9.8%

Las reacciones adversas serias corresponden a:

- Cardiovasculares: disritmia en hombre 2%, edema periférico 8.2%.
- Dermatológicos: reacciones de hipersensibilidad
- Musculo-esquelético: artralgia 6.8%, osteonecrosis de la quijada 5.3%; mialgia 1 a 6.7%.
- Oftálmico: iritis, uveítis.
- Renal: nefrolitiasis 3%.
- Reproductivo: hiperplasia benigna prostática (16, 17).

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.

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se evidenciaron 18 registros sanitarios, 16 vigentes y 2 vencidos todos corresponden a la indicación objeto de estudio

para tabletas con o sin recubrimiento que no modifiquen liberación fármaco de 5 y 35mg (19).

Indicación aprobada: Está indicado para Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (19).

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 2 información relacionada con vigilancia postcomercialización para risedronico ácido

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.	http://google2.fda.gov/search?q=risedronate&client=FDAGov&proxystylesheet=FDAGov&output=xm1_no_dtd&site=FDAGov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive:Yes&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&filter=0
	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.	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
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.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/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.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON120213

	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.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON099870
	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.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087704

Fuente: Construcción propia con base en (20-22).

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 la pregunta preliminar de evaluación

En pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticoides, ¿cuál es la efectividad y seguridad del ácido risedróico comparado con el alendronato, etidronato, ibandronato y el zoledronato para prevenir y tratar la osteoporosis secundaria?

Cuadro 3. Pregunta de evaluación preliminar en estructura PICOT.

P	Pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticoides.
I	Ácido Risedróico.
C	Alendronato, Etidronato, Ibandronato, Zoledronato,
O	Presencia de fracturas Cambio en la densitometría ósea Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis: CTX (Telopectido Carboxiterminales de colágeno), NTX (Aminoterminales de colágeno) y Dpir (Deoxipirininolinas) en orina. Eventos Adversos
T	Reportado para cada desenlace

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 para la tecnología de interés en la página web del INVIMA por lo que no fue necesario remitirse al listado de medicamentos vitales no disponibles.

Se identificaron los posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos (clasificación ATC), con base en la información del centro colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Esto se complementó con la consulta del listado de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y niños.

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 (23)
- Guidelines International Network (GIN)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La reunión con los expertos temáticos para el refinamiento de la pregunta PICOT dio origen a la siguiente pregunta:

En pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticoides, ¿cuál es la efectividad y seguridad del ácido risendronico comparado con el pamidronato, alendronato, etidronato, ibandronato y el zoledronato para prevenir y tratar la osteoporosis secundaria medida por la presencia de fracturas, el cambio en la densitometría ósea, el cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis y los eventos adversos ?

Cuadro 4. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Pacientes en tratamiento sistémico prolongado con corticoides.
I	Ácido Risedrónico.
C	Pamidronato Alendronato, Etidronato, Ibandronato, Zoledronato,
O	Presencia de fracturas Cambio en la densitometría ósea Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis Eventos Adversos
T	Reportado para cada desenlace

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) quienes consideraron no limitar los marcadores bioquímicos para osteoporosis a alguno(s) pues estos varían dependiendo del contexto, del tipo de paciente (actividad osteoclástica vs osteoblástica) y si el escenario es de investigación o de asistencia clínica.

Los miembros del grupo desarrollador y expertos temáticos no citaron desenlaces adicionales relevantes para la evaluación y calificaron la importancia relativa de los que se realizó 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 no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

Con base en la puntuación media del grupo los desenlaces fueron calificados como críticos para la toma de decisiones siendo el cambio de marcadores bioquímicos para osteoporosis el de puntaje más bajo como se observa en el anexo 2.

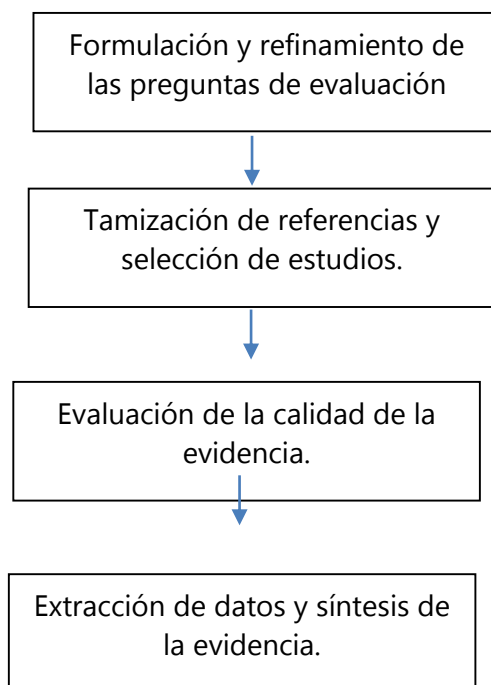
3. Métodos

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 en el siguiente link de consulta abierta (24):

<http://www.iets.org.co/proyectos-en-curso/Paginas/Efectividad-seguridad-acido-risedronico.aspx>

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 (25).

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 expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticoides en riesgo y con diagnóstico de osteoporosis secundaria.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Ácido Risedrónico

Comparadores

- Pamidronato
- Alendronato
- Etidronato
- Ibandronato
- Zoledronato

Desenlaces

- Presencia de fracturas
- Cambio en la densitometría ósea
- Cambio en los marcadores bioquímicos para osteoporosis
- Eventos Adversos

Tiempo

Tiempo que estime la evidencia encontrada para cada desenlace medido.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.
- 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 (26).

- Estudios que reportaron datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y 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 trataba o no de una revisión sistemática. No se identificó evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, por lo que se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos.

3.1.2. Criterios de exclusión.

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán 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)

En este caso fue necesaria la búsqueda de ensayos clínicos por lo que además de las anteriores se consultaron, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma LILACS)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "osteoporosis", "glucocorticoides" y "risedronato". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) 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 y estudios

primarios inicialmente y luego para ensayos clínicos. Esta estrategia se validó mediante la consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

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 no se recibió evidencia de este tipo 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 (19) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (21) - 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 (27).

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias fue realizado 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 (de inclusión y de no exclusión) 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.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA (27). Anexo 4.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados se evaluó por un experto metodólogo, de acuerdo con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados-COCHRANE (28). Anexo 7.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios de mejor calidad 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. Se construyeron los perfiles de evidencia junto a las medidas de resumen reportadas en cada ensayo clínico. Anexo 8.

3.6. Análisis estadístico

No se realiza metaanálisis dado que se considera que las poblaciones no son comparables.

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

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

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el anexo 7.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en 2 ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad Reid 2009 (29) y Sambrook, 2011 (30).

4.5. Descripción de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en dos estudios, Sambrook, 2011 (30), es un ensayo clínico de calidad alta que incluyó 265 hombres con asignación aleatoria a uno de dos brazos de tratamiento, el segundo estudio publicado por Reid, 2009 (29) ensayo clínico de calidad alta que incluyó 833 hombres y mujeres con asignación aleatoria uno de dos brazos de tratamiento. Ambos estudios incluyeron la tecnología de interés, administrada vía oral durante un año comparado con una dosis intravenosa anual de ácido zoledrónico. Realizaron la estratificación de la población incluida por el tiempo de exposición al tratamiento con GC, en un grupo de pacientes que recibieron tratamiento reciente con glucocorticoides (<3 meses), (88/265 en Sambrook, 2011 (30); 288/833 en Reid, 2009 (29)) en quienes se consideró que la intervención tenía un objetivo preventivo de la OIG y otro de pacientes que recibían tratamiento prolongado con glucocorticoides (>3 meses) (177/265 en Sambrook, 2011 (30); 545/833 en Reid, 2009 (29)) en quienes se asumió que la intervención trataba una OIG. Se evalúa un desenlace intermedio crítico a los 12 meses, diferencia en el porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar. Las características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia se pueden observar en el Anexo 8.

4.6. Resultados

Efectividad

Los resultados de la evidencia incluida se discriminan para dos subpoblaciones y un desenlace:

Porcentaje de cambio en la DMO de la columna lumbar después de 12 meses de tratamiento para prevención de la osteoporosis a pacientes a quienes se ofrece tratamiento reciente con glucocorticoides (<3 meses).

El estudio de Sambrook, 2011 (30) reportó para el ácido zoledrónico un cambio de 2.46 (DE: 0.84) en la DMO medida en la espina lumbar, mientras que con el risedronato se observó un cambio de -0.24 (DE: 0.90). Se reportó una diferencia de medias en la comparación de ácido zoledrónico versus ácido risedrónico de 2.70 (IC95% 0.99 a 4.42), diferencia estadísticamente significativa, a favor del ácido zoledrónico.

El estudio de Reid, 2009 (29), reportó un cambio en la DMO para el grupo que recibió ácido zoledrónico de 2.60 (DE: 0.45), mientras que para el grupo que recibió risedronato un cambio de 0.64 (DE: 0.46). No se reporta en el estudio medidas combinadas del efecto.

Porcentaje de cambio en la DMO de la columna lumbar después de 12 meses de tratamiento para prevención de la osteoporosis a pacientes a quienes se ofrece tratamiento prolongado con glucocorticoides (>3 meses):

El estudio de Sambrook, 2011 (30) reportó diferencias estadísticamente significativas a favor del ácido zoledrónico que produjo un cambio de 4.69 (DE:0.52), mientras que el risedronato produjo un cambio de 3.27 (DE: 0.52), con una diferencia de medias de 1.42 (IC : 0.20, 2.64), estadísticamente significativo a favor del ácido zoledrónico.

El estudio de Reid, 2009 (29) reportó un cambio en la DMO para el grupo que recibió ácido zoledrónico de 4.06 (DE: 0.28), mientras que para el grupo que recibió risedronato un cambio de 2.71 (DE: 0.28). No se reporta en el estudio medidas combinadas del efecto.

Cambio en los marcadores bioquímicos de recambio óseo: telopéptidos carboxilo y amino terminales del colágeno tipo 1 [β -CTX] y propéptidos del colágeno tipo I amino y carboxilo terminal [P1NP]) después de 12 meses de tratamiento para prevención de la osteoporosis a pacientes a quienes se ofrece tratamiento prolongado con glucocorticoides (>3 meses) o tratamiento reciente con glucocorticoides (<3 meses).

Los dos estudios Sambrook, 2011 (30) y Reid, 2009 (29) reportaron mejoría en los biomarcadores para resorción y formación ósea con el ácido zoledronico y con el risedronato. Sin embargo afirman que la reducción de estos biomarcadores en un periodo de 12 meses fue superior con el ácido zoledronico con excepción del P1NP. Los estudios no proporcionan los datos ni medidas de efecto para este desenlace.

4.7. Seguridad

Porcentaje de efectos adversos reportados después de 12 meses de tratamiento para prevención de la osteoporosis a pacientes a quienes se ofrece tratamiento reciente con glucocorticoides (<3 meses): el estudio publicado por Reid, 2009 (29) reportó una frecuencia de cualquier evento adverso del 77% (111/272 pacientes) en el grupo de ácido zoledrónico, mientras en el grupo de risedronato fue del 65% (93/273 pacientes), con un valor de $p=0.0272$, una diferencia estadísticamente significativa a favor de risedronato, explicada por una mayor incidencia de un cuadro similar a la influenza que incluye fiebre y ocurre 3 días después de la infusión intravenosa de ácido zoledrónico. Este mismo estudio reportó cualquier evento adverso serio con una frecuencia del 18% (26/144 pacientes) y del 16% (23/144 pacientes), para la comparación ácido zoledrónico versus ácido risedrónico respectivamente, con un valor de $p=0.7541$. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El estudio publicado por Sambrook, 2011 (30) comenta hallazgos en relación con seguridad pero no es posible extraer datos cuantitativos de la publicación.

Porcentaje de efectos adversos reportados después de 12 meses de tratamiento para tratar la osteoporosis a pacientes a quienes se ofrece tratamiento reciente con glucocorticoides (>3 meses): el estudio publicado por Reid, 2009 (29) reportó una frecuencia de cualquier evento adverso del 78% (211/272 pacientes), en el grupo de ácido zoledrónico, mientras en el grupo de risedronato fue del 68% (186/273 pacientes) con un valor de $p=0.015$. Esta diferencia fue estadísticamente significativa a favor de risedronato, y fue explicada por una mayor incidencia de un cuadro similar a la influenza que incluye fiebre y ocurre 3 días después de la infusión intravenosa de ácido zoledrónico.

El estudio publicado por Sambrook, 2011 (30) comenta hallazgos en relación con seguridad pero no es posible extraer datos cuantitativos de la publicación.

El empeoramiento de la artritis reumatoidea fue el evento adverso serio más frecuente con un 8% para el ácido zoledrónico comparado con un 6% en pacientes tratados con risedronato ($p=0.5067$), diferencia no estadísticamente significativa.

5. Discusión

En este reporte se presentan los resultados de la búsqueda sistemática para risedronato en prevención y tratamiento de osteoporosis en personas que reciben tratamiento con glucocorticoides.

La calidad de los estudios en los que se apoyaron las conclusiones es alta, toda vez que se trata de ensayos clínicos con asignación aleatoria con una máxima calificación en su diseño. Ambos estudios miden desenlaces intermedios como la densidad ósea en columna lumbar, no hay información para desenlaces como fracturas de cualquier tipo. Así mismo los dos

estudios se enfocan en evaluar el desenlace en dos poblaciones que se diferencian en el nivel de riesgo para padecer de OIG. La que se considera que está en riesgo bajo ha recibido tratamiento con GC a una dosis definida por menos de 3 meses, mientras que la de alto riesgo lleva más de 3 meses de tratamiento con GC.

Tanto el estudio de Reid, 2009 (29) como el de Sambrook, 2011 (30), incluyeron a risedronato como comparador activo de ácido zoledrónico, en los tiempos definidos para evaluar el cambio de la DMO en la columna lumbar después de 12 meses, pero mientras Sambrook, lo evalúa en una población de hombres adultos, para controlar el sesgo posible que producen las mujeres con su riesgo de osteoporosis postmenopáusica, Reid, 2009 (29) incluyó una población general de adultos de ambos sexos.

En ambos estudios, el ácido zoledrónico supera al risedronato, en el desenlace intermedio DMO, tanto en la población que recibe GC en forma reciente (<3 meses) como en la población que recibe GC en forma prolongada (>3 meses).

En relación al desenlace de marcadores bioquímicos los estudios seleccionados no aportan medidas del efecto que permitan confirmar la afirmación de la reducción a favor del ácido zoledronico, por lo que se solicitó a los autores y hasta la fecha no ha habido respuesta.

Los eventos adversos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico que en los de risedronato, en gran parte como resultado de síntomas transitorios durante los primeros 3 días después de la infusión. Los eventos adversos serios fueron empeoramiento de la artritis reumatoide en el subgrupo de tratamiento sin embargo esta diferencia entre el zoledronato y risedronato no fue estadísticamente significativa.

6. Conclusiones

Efectividad: Para el desenlace del cambio en la densidad mineral ósea medida en espina lumbar, se evidencia que el ácido zoledrónico es más efectivo que el risedronato, tanto para prevenir como para tratar la osteoporosis secundaria en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides.

Seguridad: El reporte de eventos adversos fue más frecuente en el grupo que recibió ácido zoledrónico comparado con el grupo de pacientes que recibió risedronato para tratamiento y prevención de la osteoporosis secundaria al tratamiento sistémico prolongado con corticoides.

Referencias bibliográficas

1. Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Sugiura H, Moriyama T, Kojima C, et al. Risedronate therapy for the prevention of steroid-induced osteoporosis in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2010;49(19):2065-70.
2. Crandall C. Risedronate: a clinical review. *Archives of internal medicine*. 2001;161(3):353-60.
3. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J, et al. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(6):1058-69.
4. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23(3):1083-90.
5. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone Density Threshold and Other Predictors of Vertebral Fracture in Patients Receiving Oral Glucocorticoid Therapy. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(11):3224-9.
6. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012;52(4):580-93.
7. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1993;94(6):646-50.
8. Umland EM, Boyce EG. Risedronate: a new oral bisphosphonate. *Clinical therapeutics*. 2001;23(9):1409-21.
9. Cointy GR, Capozza RF, Ferretti JL, Frost HM. Hacia un diagnóstico antropométrico de las osteopenias y un diagnóstico biomecánico de las osteoporosis. *Medicina*. 2003;63(6):737-47.
10. 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.
11. 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(1):55-74.
12. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;153(3):373-8.
13. 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/>.

14. 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.
15. Methodology WCCfDS. WHOC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
16. AEMPS. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - rISEDROATO -rANBAXY. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: 2012.
17. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
18. OMS OMdIS. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la detección de la osteoporosis postmenopáusica. OMS, Serie Informes Técnicos; 843. OMS1994.
19. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
20. 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.
21. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) wmg, info@mhra.gsi.gov.uk. Safety warnings, alerts and recalls: 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; 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.
22. 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.
23. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. Current medical research and opinion. 2004;20(4):433-9.
24. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
25. 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.
26. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garrity 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.
27. 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;62(10):e1-34.
28. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011]2011.
 29. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9671):1253-63.
 30. Sambrook P, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau C, Reginster JY, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: Results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25:S124.
 31. EMA. Resumen de las características técnicas del producto. Bonviva - Ibandrónico Ac. European Medicines Agency: European Medicines Agency, 2014.
 32. Ellis AG, Reginster JY, Luo X, Cappelleri JC, Chines A, Sutradhar S, et al. Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis at higher risk of fracture: a network meta-analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(4):424-32.
 33. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2014;18(11):1-180.
 34. Buckland-Wright JC, Messent EA, Bingham CO, 3rd, Ward RJ, Tonkin C. A 2 yr longitudinal radiographic study examining the effect of a bisphosphonate (risedronate) upon subchondral bone loss in osteoarthritic knee patients. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(2):257-64.
 35. Muratore M, Quarta E, Quarta L. Intramuscular neridronate in patients with rheumatoid arthritis using corticosteroids: evaluation of treatment adherence in a randomized, open-label comparison with other bisphosphonates. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2013;84(1):23-9.
 36. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone*. 2014;58:48-54.

Anexos

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

Principio Activo	Registro sanitario	Nombre del Producto	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro sanitario
RISEDRON ATO SODICO (COMO RISEDRON ATO SODICO HEMIPENT AHIDRATO)	<u>INVIMA 2008M-0008316</u>	RESIDRON [®] RISEDRON ATO SODICO 35 MG TABLETAS	Presentación: caja por 4, 8, 12, 40 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides.	BIOTOSCA NA FARMA S.A.
RISEDRON ATO SÓDICO	<u>INVIMA 2009M-0009530</u>	ACTONEL [®] 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS (RISEDRON ATO SÓDICO 150 MG)	Presentación: caja por 1 tableta en blister aluminio PVC transparente. Concentración: 150mg Forma Farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.	SANOFI- AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
RISEDRON ATO DE SODIO (COMO RISEDRON ATO DE SODIO HEMIPENT AHIDRATA DO 40.23 MG)	<u>INVIMA 2006M-0006148</u>	RISONATO [®] 35 MG CAPSULAS BLANDAS	Presentación: caja por 2,4,8 y 1 capsula blanda en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: CP -cápsula blanda	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides. Administración una vez por semana.	LABORATO RIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.
RISEDRON ATO SODICO	<u>INVIMA 2007M-0006846</u>	RISEDRON ATO 35 MGTABLETAS RECUBIERTAS	Presentación: caja por 2,4,8 y 12 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar	GRUPO FARMACEU TICO COLOMBIA NO LTDA. GRUFARCO L LTDA.

			sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides.	
RISEDRON ATO SODICO	<u>INVIMA 2012M-0001788-R1</u>	ACTONEL® UNA VEZ POR SEMANA	Presentación: caja por 2 y 4 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	"Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides y manejo de osteoporosis establecida en hombres"	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
RISEDRON ATO SODICO	<u>INVIMA 2008M-0008612</u>	RISEDRON ATO SODICO 35 MG TABLETAS	Presentación: caja por 1,4,8,10 y 12 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Antiosteoporótico. Tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopausicas, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.	LABORATORIOS BUSSÍ S.A.
RISEDRON ATO SÓDICO	<u>INVIMA 2007M-0007490</u>	RISEDRON ATO SODICO 35 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Presentación: caja por 2,4,8,12 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo aumentado de osteoporosis, para mantener o incrementar la masa ósea en mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento sistémico a largo plazo con corticosteroides, tratamiento de la enfermedad de paget.	LABORATORIOS LA SANTE S.A.
RISEDRON ATO SODICO (HEMIPENTAHIDRATO)	<u>INVIMA 2012M-0013314</u>	RIGOTAL 35 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Presentación: caja por 1,2,4,8,10, 12 y 40 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.	PFIZER S.A.S.

			sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco		
RISEDRON ATO SÓDICO EQUIVALENTE A 32,5 MG DE ACIDO RISEDRÓNICO	<u>INVIMA 2008M-0007707</u>	RISENAT (RISENDRO NATO) SODICO 35 MG TABLETAS	Presentación: caja por 2, 4, 5 tabletas en blister Concentración: 150mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.	GALENO QUIMICA S.A
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENTAHIDRATADO 172.14MG EQUIVALENTE A RISEDRON ATO SODICO:	<u>INVIMA 2011M-0012199</u>	RISENAT® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Presentación: caja por 2, 4, 5 tabletas en blister Concentración: 150mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.	GALENO QUIMICA S.A
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENTAHIDRATADO 40,20MG EQUIVALENTE A RISEDRON ATO SODICO	<u>INVIMA 2007M-0006838</u>	RISEDRON ATO SODICO 35 MG	Presentación: caja por 1, 2 y 4 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides.	AMERICAN GENERICS S.A.S.
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENTAHIDRATADO EQUIVALENTE A RISEDRON ATO SODICO	<u>INVIMA 2009M-0009981</u>	DRINATO 35 MG TABLETA RECUBIERTA	Presentación: caja por 2 y 4 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides.	LABORATORIO INTERNACIONAL DE COLOMBIA S.A. LABINCO S.A.
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENT	<u>INVIMA 2006M-0006475</u>	OSTEOCLAX 35 MG TABLETAS	Presentación: caja por 2, 4, 8, 12 tabletas en blister Concentración:	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la	TECNOQUIMICAS S.A.

AHIDRATA DO EQUIVALE NTE A RISEDRON ATO SODICO		RECUBIERT AS	35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides. Administración una vez por semana.	
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENT AHIDRATO EQUIVALE NTE A RISEDRON ATO DE SODIO	<u>INVIMA 2011M- 0012219</u>	RISEDRON ATO SODICO 150 MG TABLETAS RECUBIERT AS	Presentación: caja por 2, 4, 8, 12 tabletas en blister Concentración: 35mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas de cadera. Para mantener o incrementar la masa ósea en pacientes expuestos a tratamiento sistémico prolongado con corticosteroides. Administración una vez por semana.	TECNOQUI MICAS S.A.
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENT AHIDRATO EQUIVALE NTE A RISEDRON ATO DE SODIO	<u>INVIMA 2010M- 0010767</u>	RISEDRON ATO SODICO 150 MG	Presentación: caja por 1, 2, y 4 tabletas en blister Concentración: 150mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Acta 02 de 2011 (3.1.9.1) recomienda aprobar la dosificación de 150 mg una vez al mes"	AMERICAN GENERICS S.A.S.
RISEDRON ATO SODICO HEMIPENT AHIDRATO EQUIVALE NTE A RISEDRON ATO SODICO	<u>INVIMA 2013M- 0014739</u>	RISEDRON ATO 150 MG	Presentación: caja por 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 14 y 15 tabletas en blister. Concentración: 150mg Forma Farmacéutica: TN - tabletas con o sin recubr. que no modifiquen liberación fármaco	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.	TECNOQUI MICAS S.A.

Fuente: Construcción propia con base en (16, 19).

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Ac. Risedrónico o risedronato
Código ATC	M05AB07
Grupo farmacológico	Bifosfonatos
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(18, 31).
Indicación INVIMA	Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas
Forma farmacéutica y concentración	Tabletas que no modifican la liberación del fármaco de 5 y 35mg
Dosificación	La dosis recomendada es 35mg por vía oral, una vez a la semana o 5mg diarios
Precauciones	Pacientes con antecedentes de alergia al ácido risedronato o a alguno de los excipientes o a otros bifosfonatos, y en pacientes con hipocalcemia no corregida. No debe administrarse en períodos de embarazo y lactancia. Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D de acuerdo a sus necesidades y la ingesta en la dieta. Anormalidades del esófago que retarden el vaciamiento. Incapacidad para pararse o sentarse durante al menos 30 minutos. Se deben seguir estrictamente las instrucciones de dosificación y tener precaución en pacientes con enfermedad activa del tracto gastrointestinal superior. Si se presentan síntomas severos de dolor muscular u osteoarticular, se recomienda suspender el tratamiento. Raramente se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula(19).
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al ácido risedrónico o a alguno de los excipientes; hipocalcemia; anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico; imposibilidad de permanecer erguido, tanto de pie como sentado, durante al menos 60 minutos.
Consideraciones especiales en el manejo y ámbito de uso	Puede ser empleado de forma ambulatoria u hospitalizada. Debe tenerse especial cuidado al ser administrado por vía oral.
Registro sanitario	Cuenta con registro sanitario en la indicación objeto de estudio

Fuente: Construcción propia con base en (16, 19)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Presencia de fracturas	9
Cambio en la densitometría ósea	9
Cambio de marcadores bioquímicos para osteoporosis	7
Eventos Adversos	8

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

Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PUBMED
Fecha de búsqueda	19/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Glucocorticoids [MeSH Terms] (48879) #2 glucocorticoids [Title/Abstract] (25825) #3 Osteoporosis [MeSH Terms] (44764) #4 osteoporosis [Title/Abstract] (47222) #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) (125671) #6 risedronic acid[Title/Abstract] (32) #7 risedronic acid [Supplementary Concept]) (970) #8 risedronate[Title/Abstract] (1339) #9 (32 OR 7# OR #8) (1585) #10 Alendronate[MeSH Terms] (2919) #11 alendronate[Title/Abstract] (3384) #12 pamidronate[Title/Abstract] (2106) #13 pamidronate[Supplementary Concept] (1916) #14 Etidronic Acid[MeSH Terms] (2593) #15 etidronic acid[Title/Abstract] (44) #16 etidronate[Title/Abstract] (1077) #17 ibandronic acid[Supplementary Concept] (597) #18 ibandronic acid[Title/Abstract] (37) #19 ibandronate[Title/Abstract] (794) #20 zoledronic acid[Supplementary Concept] (2251) #21 zoledronic acid[Title/Abstract] (2253) #22 zoledronate[Title/Abstract] (729) #23 (33 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22) (11721) #24 (#5 AND #9 AND #23 AND Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years (36)
Referencias identificadas	36
Referencias sin duplicados	16

Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	19/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'glucocorticoid'/exp OR 'glucocorticoid' (580,810) #2 glucocorticoid*:ab,ti (63,134) #3 'osteoporosis'/exp (94,336) #4 osteoporosis*:ab,ti (68,833) #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) (679,725) #6 'risedronic acid'/exp (6,196) #7 risedronic AND acid*:ab,ti (586) #8 risedronate*:ab,ti (2,035) #9 (#6 OR #7 OR #8) (6,321) #10 'alendronic acid'/exp (12,390) #11 alendronic AND acid*:ab,ti (1,041) #12 alendronate*:ab,ti (4,993) #13 'pamidronic acid'/exp (8,670) #14 pamidronic AND acid*:ab,ti (969) #15 pamidronate*:ab,ti (2,745) #16 'etidronic acid'/exp (6,336) #17 etidronic AND acid*:ab,ti (632) #18 etidronate*:ab,ti (1,344) #19 'ibandronic acid'/exp (4,089) #20 ibandronic AND acid*:ab,ti (608) #21 'zoledronic acid'/exp (10,463) #22 zoledronic AND acid*:ab,ti (4,007) #23 (#5 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22) (23,768) #24 (#5 AND #9 AND #23 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2014]/py AND [embase]/lim (88)
Referencias identificadas	88
Referencias sin duplicados	66

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	19/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(glucocorticoides)) OR (tw:(glucocorticoides)) OR (mh:(osteoporosis)) OR (tw:(osteoporosis)) AND (tw:(ácido risedronico)) OR (tw:(risedronato)) AND (mh:(alendronato)) OR (tw:(alendronato)) OR (tw:(pamidronato)) OR (mh:(ácido etidróico)) OR (tw:(ácido etidróico)) OR (tw:(etidronato)) OR (tw:(ibandronato)) OR (tw:(zoledronato)) AND (db:("LILACS")) AND (instance:"regional") (1)
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unbosque.edu.co/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	19/XI/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>#1 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (3473)</p> <p>#2 glucocorticoids*:ab,ti 1017</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees (3192)</p> <p>#4 osteoporosis*:ab,ti (3728)</p> <p>#5 risedronic acid*:ab,ti (10)</p> <p>#6 risedronate*:ab,ti (301)</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Alendronate] explode all trees (575)</p> <p>#8 alendronate*:ab,ti (719)</p> <p>#9 pamidronate*:ab,ti (395)</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Etidronic Acid] explode all trees (414)</p> <p>#11 etidronic acid*:ab,ti (25)</p> <p>#12 etidronate*:ab,ti (241)</p> <p>#13 ibandronic acid*:ab,ti (24)</p> <p>#14 ibandronate*:ab,ti (200)</p> <p>#15 zoledronic acid *:ab,ti (582)</p> <p>#16 zolendronate*:ab,ti (0)</p> <p>#17 #1 or #2 or #3 or #4 (8782)</p> <p>#18 #5 or #6 (307)</p> <p>#19 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 (2224)</p> <p>#20 #17 and #18 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) (1)</p> <p>#21 #17 and #18 and #19 in Other Reviews (3)</p> <p>Suma Total: 4</p>
Referencias identificadas	4
Referencias sin duplicados	4

Reporte de búsqueda electrónica No. #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PUBMED
Fecha de búsqueda	06/XII/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>Recent queries in pubmed Search,Query,Items found,Time</p> <p>#1 Glucocorticoids (173366) #2 Osteoporosis (65398) #3 risedronic acid (992) #4 risedronate (1596) #5 alendronate (4147) #6 pamidronate (2701) #7 etidronic acid (2621) #8 etidronate (3003) #9 ibandronic acid (613) #10 ibandronate (935) #11 zoledronic acid (3097) #12 zoledronate (3409) #13 (#1 OR #2) (236265) #14 (#3 OR #4) (1596) #15 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) (11792) #16 (35 AND #14 AND #15) (1063) #17 randomized controlled trials (476666) #18 randomized study (438619) #19 randomized double-blind (125803) #20 randomized double blind (125803) #21 randomized trial (517105) #22 (36 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) (602634) #23 (36 AND #22) (334)</p>
Referencias identificadas	334
Referencias sin duplicados	309

Reporte de búsqueda electrónica No. #6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	06/XII/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>No.,Query,Results,Date</p> <p>#1 'osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' (113765)</p> <p>#2 'risedronic acid' (6212)</p> <p>#3 steroid AND treatment (106195)</p> <p>#4 glucocorticoid AND therapy (45917)</p> <p>#5 glucocorticoid AND treatment (106195)</p> <p>#6 'osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' OR (steroid AND treatment) OR (glucocorticoid AND therapy) OR (glucocorticoid AND treatment) (263197)</p> <p>#7 'risedronic acid' AND ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' OR (steroid AND treatment) OR (glucocorticoid AND therapy) OR (glucocorticoid AND treatment)) (4775)</p> <p>#8 'risedronic acid' AND ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' OR (steroid AND treatment) OR (glucocorticoid AND therapy) OR (glucocorticoid AND treatment)) AND 'randomized controlled trial'/de AND ('corticosteroid induced osteoporosis'/de OR 'osteoporosis'/de) (200)</p>
Referencias identificadas	200
Referencias sin duplicados	175

Reporte de búsqueda electrónica No. #7

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	06/XII/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayo Clínico Aleatorizado
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(osteoporosis)) OR (tw:(Glucocorticoids)) AND (tw:(risedronic acid)) (1)
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica No. #8

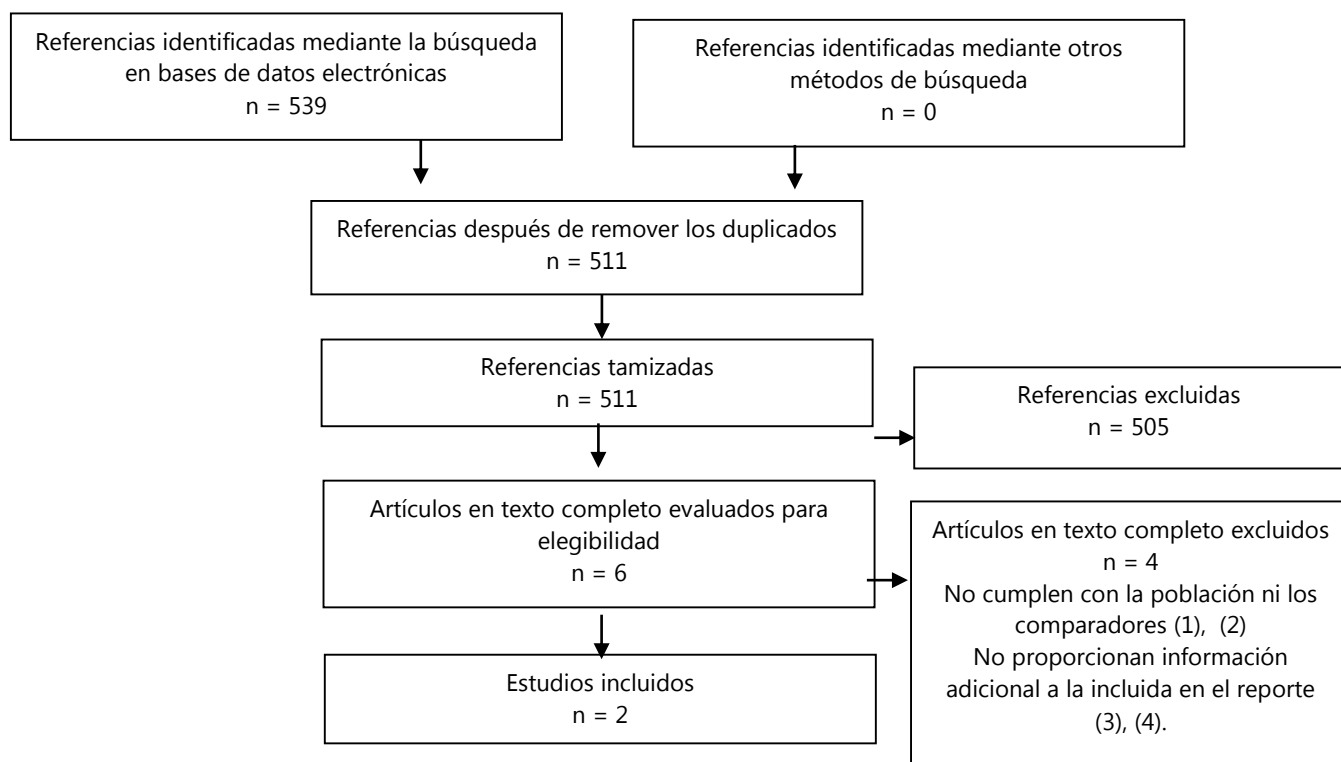
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	FDA
Plataforma	clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	06/XII/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayo Clínico Aleatorizado
Estrategia de búsqueda (resultados)	(osteoporosis)) OR (Glucocorticoids)) AND ((risedronic acid)) (0)
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica No. #9

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO
Plataforma	WHO
Fecha de búsqueda	06/XII/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayo Clínico Aleatorizado
Estrategia de búsqueda (resultados)	(osteoporosis)) OR ((Glucocorticoids)) AND ((risedronic acid)) (0)
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica No. #10	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	31/XII/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayo Clínico Aleatorizado
Estrategia de búsqueda (resultados)	osteoporosis Glucocorticoids difosfonatos
Referencias identificadas	4
Referencias sin duplicados	2

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.

Reid, D. M., et al. (2009). "Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial." *Lancet* 373(9671): 1253-1263. (29)

Sambrook, P. N., et al. (2012). "Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate." *Bone* 50(1): 289-295. (30)

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

Takei, T., et al. (2010). "Risedronate therapy for the prevention of steroid-induced osteoporosis in patients with minimal-change nephrotic syndrome." *Internal Medicine* 49(19): 2065-2070. El motivo de la exclusión no cumple con la población ni con los comparadores (1).

Crandall, C. (2001). "Risedronate: a clinical review." *Arch Intern Med* 161(34): 353-360. El motivo de la exclusión no cumple con la población ni con los comparadores (2).

Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced. El motivo de la exclusión fue por no proporcionar información adicional a la ya incluida en el reporte (4).

Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J, et al. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(6):1058-69. La razón de exclusión de este estudio fue porque no proporcionaba información adicional a la ya identificada (3).

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Sambrook, 2011 (30)	Reid, 2009 (29)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo	Bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	Bajo	Bajo
Resumen del riesgo de sesgo ††	Bajo	Bajo

† XXX

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

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

Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

Sambrook, 2011 (30)		Reid, 2009 (29)
Estado de publicación	Publicado	Publicado
Diseño	Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria y doble ciego, doble dummy, control activo	Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria y doble ciego, doble dummy, control activo
Población	Hombres comenzando (prednisolona 7,5 mg / día o equivalente) (brazo prevención / tratamiento reciente (< 3 meses), n = 88) o Hombres con glucocorticoides continuo (brazo de tratamiento prolongado (>3 meses), n = 177).	Hombres comenzando (prednisolona 7,5 mg / día o equivalente) (brazo prevención / tratamiento reciente (< 3 meses), n = 88) o Hombres con glucocorticoides continuo (brazo de tratamiento prolongado (>3 meses), n = 177).
Lugar	Multinacional, multicéntrico, 16 países (Australia, Bélgica, República Checa, Estonia, Finlandia, Francia, Hong Kong, Hungría, Israel, Lituania, Polonia, Rumania, España, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos).	Multinacional, multicéntrico, 12 países europeos, Australia, Hong Kong, Israel, y los Estados Unidos
Comparaciones	Una sola infusión anual de ácido zoledrónico (ZOL) 5 mg i.v vs. risedronato (RIS) oral diario 5 mg por 1 año	Una sola infusión anual de ácido zoledrónico (ZOL) 5 mg i.v vs. risedronato (RIS) oral diario 5 mg por 1 año
Desenlaces	Diferencia en el porcentaje de cambio desde la línea base en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (LS) a los 12 meses. DMO de la columna lumbar, cadera total y cuello femoral se midió por absorciómetro de rayos X de energía dual.	Diferencia en el porcentaje de cambio desde la línea base en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (LS) a los 12 meses. DMO de la columna lumbar, cadera total y cuello femoral se midió por absorciómetro de rayos X de energía dual.
Hipótesis de investigación y tipo de análisis	La comparación de los efectos del ácido zoledrónico (ZOL) con risedronato (RIS) en pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides.	La comparación de los efectos del ácido zoledrónico (ZOL) con risedronato (RIS) en pacientes que reciben tratamiento prolongado con esteroides.

(por protocolo o intención de tratar)	Análisis por protocolo.	Estratificado por sexo y tratamiento reciente vs prolongado. Análisis por intención de tratar.
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	265 hombres brazo prevención / tratamiento reciente (<3 meses)= 88 brazo de tratamiento prolongado (>3 meses)= 177	833 pacientes ácido zoledrónico (ZOL)= 416 – brazo prevención / tratamiento reciente (<3 meses)= 272 – brazo de tratamiento prolongado (>3 meses)= 144 risedronato (RIS)= 417 – brazo prevención / tratamiento reciente (<3 meses)= 273 – brazo de tratamiento prolongado (>3 meses)= 144
Tiempo de seguimiento	1 año	No reporta
Pérdidas (%)	brazo prevención / tratamiento reciente (<3 meses)= 8% y brazo de tratamiento prolongado (>3 meses)= 8.5%	No reporta
Fuentes de financiación	Novartis	No reporta
Conclusiones	% de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) - columna lumbar (LS) a los 12 meses brazo prevención: – ácido zoledrónico (ZOL): 2.46 (DE: 0.84) – risedronato (RIS): -0.24 (DE:0.90) – diferencia en el tratamiento: 2.70 (IC: 0.99, 4.42), p= 0.0024 % de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) - columna lumbar (LS) a los 12 meses / brazo de tratamiento: – ácido zoledrónico (ZOL): 4.69 (DE:0.52)	% de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) - columna lumbar (LS) a los 12 meses brazo prevención: – ácido zoledrónico (ZOL): 2.60 (DE: 0.45) – risedronato (RIS): -0.64 (DE:0.46) – diferencia en el tratamiento: 1.96 (95% IC: 1.44, 2.88), % de cambio en la densidad mineral ósea (DMO) - columna lumbar (LS) a los 12 meses / brazo de tratamiento: – ácido zoledrónico (ZOL): 4.06 (DE: 0.28) – risedronato (RIS): 2.71 (DE: 0.28)

	<ul style="list-style-type: none"> – risedronato (RIS): 3.27 (DE: 0.52) – diferencia en el tratamiento: 1.42 (IC : 0.20, 2.64), p= 0.0232 	<ul style="list-style-type: none"> – diferencia en el tratamiento: 1.36 (95% IC: 0.67, 2.05)
--	---	---



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



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



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)