Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve *Confianza*

Efectividad de teriparatide para reducir la frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, en adultos con riesgo elevado de fractura.

Octubre de 2013

Reporte No. 10

Tabla de contenido

Grupo desarrollador e involucrados 3
Conflicto de intereses 3
1. Antecedentes 4
1.1 Descripción de la condición de salud de interés 4
Cuadro 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS 5
1.2 Descripción de la tecnología 7
1.2.1 Código ATC 7
1.2.2. Registro INVIMA 7
1.2.3. Información General del Principio Activo 7
2. Evaluación de efectividad y seguridad 8
2.1 Pregunta de investigación 8
2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia 9
2.2.1 Criterios de inclusión 9
2.2.2 Criterios de exclusión 9
2.3 Metodología 10
2.3.1. Búsqueda de literatura 10
2.3.2 Tamización de referencias y selección de estudios 11
2.3.4. Extracción de datos 12
2.3.5. Análisis estadístico 12
2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia 12
2.4 Resultados 12
2.4.1. Búsqueda de literatura 12
2.4.2. Descripción de los estudios 12
2.4.3 Calidad de la evidencia 13
2.4.4 Efectos de las intervenciones 13
2.4.5. Resumen de los hallazgos 14
3. Discusión 15
4. Conclusiones 16
Referencias bibliográficas 17
Anexos 19
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes de teriparatide 19
Anexo 2. Reporte de búsquedas en bases de datos electrónicas. 20
Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia. 23
Anexo 4. Listado de estudios incluidos. 24
Anexo 5. Listado de estudios excluidos 24
Anexo 6. Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación 25
Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación. 27

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Esperanza Peña Torres (EP)
Egdda Vanegas Escamilla (EV)

Ministerio de Salud y Protección Social
Sonia Narváez (SN)

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

1. Antecedentes

1.1 Descripción de la condición de salud de interés

La osteoporosis es un problema sanitario global cuya importancia va en aumento con el envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas (1). La resistencia ósea refleja fundamentalmente la unión de densidad y calidad óseas. A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, acumulo de lesiones o micro fracturas y el grado de mineralización(1, 3).

Se trata de un proceso prevenible y tratable, la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas, conlleva que pocos pacientes sean diagnosticados en fases tempranas y tratados de forma efectiva. Así, en algunos estudios se ha comprobado que el 95% de los pacientes que presentan una fractura por fragilidad no presentaba un diagnóstico previo de osteoporosis (2). Por su comportamiento silencioso no produce síntomas hasta que la fractura ocurre, se habla de fractura por fragilidad que puede definirse como la fractura que se presenta ante un trauma mínimo o moderado en hombres y mujeres después de los 50 años, para referirse a la producida por la osteoporosis (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres posmenopáusicas de raza blanca (9). Así, se considera como masa ósea normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T-score >-1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (Tscore entre -1 y -2,5); osteoporosis valores de DMO iguales o inferiores a -2,5 DE (T-score igual o inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad (Tabla 1). También es posible valorar el riesgo de fractura a 10 años con la herramienta FRAX®, desarrollada por la OMS y la universidad de Sheffield, a partir de la edad, el Índice de Masa Corporal (IMC) y variables independientes como fractura previa por fragilidad, antecedentes de fractura de cadera en los padres, tabaquismo actual, uso prolongado de glucocorticoides orales, artritis reumatoide, otras causas de osteoporosis secundaria y consumo diario de alcohol equivalente a 3 o más unidades por día.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS

VALORACION	VALOR DMO
Normal	T-score >-1 DE
Osteopenia	T-score entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis	T-score <=-2,5 DE

t.Score de DMO comparado con valor medio del adulto joven expresado en términos de desviación estándar (DE)

Epidemiología

En 1995 Melton y cols. estimaron la prevalencia de osteoporosis según los criterios de la OMS en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas (10). La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años (11). Según los datos del estudio NHANES III en varones mayores de 50 años la prevalencia de osteoporosis es de 8% (12). Los estudios en hombres muestran que la prevalencia es del 8,1% en mayores de 50 años (13) y asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años (14). Según los datos del estudio LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study), la prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas para los países participantes (Argentina, Brasil, Colombia, México, Puerto Rico) es de aproximadamente el 11% , para las mujeres entre 50 y 69 años es de aproximadamente el 7% ; entre los 60 a 69 años llega al 10,2%, para las mujeres entre 60 y 69 años la prevalencia es del 18% y la cifra más alta (27,8%) se presenta en las mujeres de 80 años o mayores.

Es consecuencia de la osteoporosis, el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad. Las fracturas por osteoporosis son aquellas localizadas en zonas de baja DMO, o bien aquellas que ocurren tras una caída desde la propia altura. La presencia de fracturas por fragilidad se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida (15). Estas fracturas se pueden presentar en múltiples sitios, pero se consideran típicas por osteoporosis las fracturas de la extremidad proximal del fémur, distal de radio y vértebras, siendo estas últimas las más frecuentes.

En general la osteoporosis se evalúa midiendo la DMO, que guarda una estrecha correlación con la resistencia del hueso y constituye un buen parámetro de predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, la DMO no es el único parámetro que predice el riesgo de fractura ya que también son importantes otros factores como la edad (a mayor edad, mayor riesgo), el sexo (mayor en mujeres), la etnia (mayor en blancos caucásicos), las diferencias geográficas (mayor en los países del norte de Europa) y las enfermedades concomitantes. En la actualidad, la decisión de iniciar el tratamiento para la osteoporosis, se evalúa no solo la DMO, si no, también el riesgo absoluto de fractura individualizado a 5-10 años, incorporando factores de

riesgo independientes de la DMO como la edad, sexo, peso, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, ingesta de alcohol y otros 13

La osteoporosis del varón representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra subdiagnosticada en la población general. Se caracteriza por presentar una morbimortalidad más elevada con respecto a la mujer y una alta prevalencia de osteoporosis secundaria. Así, en varones menores de 70 años con osteoporosis, entre un 40 y un 60% presenta una osteoporosis secundaria. Las causas más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario.

Por causas poco conocidas, la mortalidad hospitalaria por fractura de cadera y fractura vertebral es el doble en hombres que en las mujeres (10% frente a 4,7%) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente a 28%). Además, después de una fractura de bajo trauma el riesgo relativo de otra fractura también es mayor en los varones (OR: 3,4; 95% IC: 2,68-4,48) en comparación con las mujeres (OR: 1,95; 95% IC: 1,7-2,25) y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en varones (4,5%) que en las mujeres (49,5%) (15-19).

Síntomas

El síntoma más frecuente es el dolor de espalda debido a microfracturas en las vértebras. A medida que el hueso se hace más débil, se producen fracturas durante las actividades de la vida cotidiana. Los principales síntomas de la osteoporosis son: posturas incorrectas, pérdida de peso y de talla, fracturas espontáneas (principalmente muñeca, vértebras y cadera), dolor óseo, movimientos limitados, dolor muscular, deformidades de la columna con aparición de una joroba ("cifosis").

Evolución y pronóstico

La tendencia espontánea de la osteoporosis es a empeorar con el aumento de la edad. La osteoporosis una vez detectada y tratada mejora los parámetros de morbilidad (disminución de la tasa de nuevas fracturas e incapacidad) y de mortalidad (al disminuir la tasa de fractura de cadera). El objetivo más grande en el tratamiento es la disminución a medio y largo plazo de la tasa de fracturas y de la morbimortalidad relacionada.

La osteoporosis representa un problema de salud de gran importancia por la alta carga de enfermedad. En EE UU Cerca de 10 millones de personas mayores de 50 años la padecen y otros 34 millones están en riesgo de padecer la enfermedad.

Muchos tratamientos han sido desarrollados para reducir el riesgo de fractura en hombres y mujeres. Las comparaciones con placebo de los bifosfonatos (alendronato, etidronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrónico) los análogos de la Hormona Paratirodea (HPT), denosumab y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) y la combinación de calcio y vitamina D, han mostrado que reducen el riesgo de fractura y están

soportados por una evidencia de buena calidad. A pesar de esta evidencia para estos medicamentos, se requiere de datos de efectividad comparada proveniente de estudios clínicos para soportar las decisiones de los formuladores de políticas.

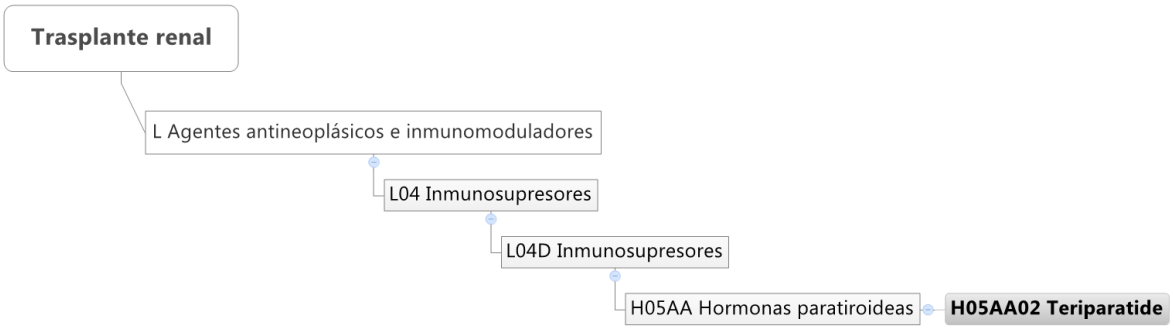
1.2 Descripción de la tecnología

Teriparatide (TE) es el fragmento activo de la hormona paratiroidea humana (PTH) obtenido mediante ADN recombinante que actúa estimulando la formación ósea, su uso ha sido aprobado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Además de este fármaco, también ocupan un lugar en la terapéutica de la osteoporosis los bifosfonatos (alendronato, risendronato, entre otros), el raloxifeno y la calcitonina (4)

1.2.1 Código ATC

La siguiente es la descripción del grupo de hormonas paratiroideas al cual pertenece el teriparatide.

Figura 1. Descripción de niveles ATC



Fuente : Construcción propia.(5), (6)

1.2.2. Registro INVIMA

Al realizar la revisión de las bases de datos de registros sanitarios en Colombia, se encontró 1 registro disponible vigente para la indicación de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La información completa de estos registros sanitarios se encuentra en el Anexo 1. (6)

1.2.3. Información General del Principio Activo

Estimula la formación de tejido óseo mediante un efecto directo sobre los osteoblastos, aumentando la absorción de calcio, la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato; actúa aumentando la formación ósea más que la resorción, por tanto posee un efecto osteoformador (4)

Dosificación

La dosis recomendada es de 20 microgramos administrados una vez al día, la duración máxima del tratamiento sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Condiciones y Precauciones

No debe ser empleado en las siguientes condiciones:

- Embarazo y lactancia
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatide.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de teriparatide comparado con alendronato, ácido zoledrónico o denosumab como tratamiento de primera línea para reducir la frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en adultos con riesgo de fractura por osteoporosis?

P	Adultos con riesgo elevado de fractura por osteoporosis
I	Teriparatide
C	Alendronato, ácido zoledrónico, denosumab
O	Frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces;
T: tiempo.

La pregunta de investigación fue desarrollada teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información: registro sanitario INVIMA, Acuerdo 029 de 2011, guías de práctica clínica, reportes

de evaluación de tecnologías, revisiones sistemática y narrativas, estudios de prevalencia/incidencia y carga de enfermedad, libros de texto, consulta con expertos temáticos, sociedades científicas y otros actores clave.

2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1 Criterios de inclusión

2.2.1.1. Población

Estudios cuya población de estudio fueran adultos con riesgo de fractura causado por osteoporosis

2.2.1.2 Subgrupos

Mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura

2.2.1.3 Tecnología de interés

Teriparatide

2.2.1.4 Comparador

Alendronato, ácido zoledrónico o denosumab

2.2.1.5 Desenlace

Frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, frecuencia de eventos adversos

2.2.1.6 Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas de la literatura, metanálisis, metanálisis en red

2.2.2 Criterios de exclusión

2.2.2.1 Tipo de estudios

- Estudios en los cuales las tecnologías de interés son administrados como tratamiento para las metástasis óseas.
- Revisiones sistemáticas con fecha de publicación mayor a 3 años.
- Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.

2.3 Metodología

2.3.1. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la(s) pregunta(s) de evaluación. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (20). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal previamente entrenado.

2.3.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el tipo de estudio definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes fuentes electrónicas de consulta:

- MEDLINE (plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave de búsqueda en lenguaje natural a partir de la pregunta(s) en formato PICO.

Posteriormente se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado (Medical Subject Headings - MeSH y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta especificidad. Esta estrategia se validó mediante una consulta virtual con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron con restricción de idioma (inglés, español) y fecha de publicación (2010-2013)

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico, estableciendo auto alertas para la actualización periódica de los resultados.

2.3.1.2 Otros métodos de búsqueda

Un listado de los estudios incluidos en la evaluación junto con los criterios de elegibilidad fue enviado al grupo de expertos indagando por estudios adicionales publicados o no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad.

Se contactó a los productores de tecnologías pertinentes y se indagó sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual.

2.3.1.3 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia (Anexo 2). Los resultados de las búsquedas electrónicas y a través de otros métodos fueron descargados al programa EndNote X6®. Las referencias duplicadas fueron removidas.

2.3.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (SN/EP) de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes en EndNote X6®. Previamente, se realizó una prueba piloto con las primeras 10 referencias para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias inicialmente elegidas, se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (EP) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

2.3.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios fue evaluada por un epidemiólogo clínico (EP), de acuerdo con la lista de chequeo desarrollada por Mills y cols. 2012 (21) para valorar la calidad del reporte de los metanálisis en red.

2.3.4. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos y sus hallazgos fueron extraídos por un epidemiólogo clínico (EP), aplicando un formato estándar diseñado en Microsoft Word® (Anexo 5 y 6). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.3.5. Análisis estadístico

La estimación puntual del efecto se presenta con la medida de asociación Odds Ratio (OR), proveniente de metanálisis en red de comparaciones indirectas, así mismo el Intervalo de Credibilidad al 95% (ICr 95%)

2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia

Para cada comparación y sus respectivos desenlaces (de seguridad y efectividad) se seleccionó el estudio que cumplió con los siguientes criterios: a) disponibilidad de evidencia directa (estudios cabeza a cabeza, con análisis pragmáticos "Intención a Tratar"), b) evidencia de alta calidad, c) no importante heterogeneidad clínica, estadística y metodológica y d) precisión del tamaño del efecto.

2.4 Resultados

2.4.1. Búsqueda de literatura

En el Anexo 2 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

2.4.2. Descripción de los estudios

En los Anexos 4 y 5 se provee el listado de los estudios incluidos y excluidos. Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7

2.4.3 Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios se presenta en el Anexo 6.

En el Anexo 2 se detallan los resultados de la búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.

2.4.4 Efectos de las intervenciones

2.4.4.1 Desenlaces

Fractura de cadera: el meta-análisis de comparaciones directa e indirectas Murad y cols. 2012 (22) demuestra que teriparatide tuvo la más alta probabilidad (42%) de ser calificado como el más efectivo y también tuvo la mayor reducción en el riesgo de fractura de cadera en la comparación contra placebo OR, 0.42; IC95% 0.10;1.82. Las comparaciones indirectas por pares fueron: denosumab versus teriparatide: OR 1.17 ICr 95% 0.24-5.54; alendronato versus teriparatide: OR 1.02 ICr 95% 0.24-4.82; ácido zoledrónico versus teriparatide OR 1.18 ICr 95% 0.26-5.30. El metanálisis en red de Hopkins y cols. 2011 (8) muestra que solamente el alendronato se asocia con una reducción significativa de la tasa de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas OR 0.59 ICr 0.29-0.99.

Fractura vertebral: el meta-análisis en red de Murad (18) muestra que teriparatide tuvo la mayor probabilidad (49%) de ser calificado como el más efectivo y tuvo la mayor reducción en el riesgo de fractura vertebral comparado contra placebo OR, 0.3 ICr 0.16; 0.55. Las comparaciones indirectas por pares fueron: denosumab versus teriparatide: OR 1.12 ICr 95% 0.54-2.46; alendronato versus teriparatide: OR 1.67 ICr 95% 0.91-3.16, ácido zoledrónico versus teriparatide: OR 1.16 ICr 0.58-2.46.

Fractura no vertebral: la combinación directa e indirecta el teriparatide tiene la mayor probabilidad (79%) de ser clasificado como el más efectivo en la reducción del riesgo de fractura no vertebral (OR, 0.50 ICr 0,32; 0.78). Las comparaciones indirectas por pares fueron: denosumab versus teriparatide: OR 1.46 ICr 95% 0.89-2.38; alendronato versus teriparatide: OR 1.56 IC 95% 1.01-2.44; ácido zoledrónico versus teriparatide: OR 1.37 IC95% 0.84-2.16. Para fractura de muñeca no hubo un medicamento que presentara un efecto protector, sin embargo este estudio no tenía datos disponibles para denosumab y ácido zoledrónico.

Los resultados obtenidos por Murad fueron provistos por estudios realizados en mujeres posmenopáusicas lo que haría suponer que las conclusiones son aplicables a este tipo de población. El análisis cuantitativo para otros grupos no fue posible debido a la poca información

disponible. Los estudios incluidos cuya población estuvo conformada por hombres, demostraron mejoramiento en el desenlace subrogado de densidad ósea. El metanálisis en red conducido por Murad incluyó variedad de agentes disponibles para la disminución del riesgo de fractura. La evidencia de moderada y alta calidad fue provista por los estudios que midieron la efectividad de teriparatide, denosumab y bifosfonatos comparados contra placebo, vitamina D y calcio; la evidencia de efectividad comparada entre estos medicamentos es de muy baja calidad. El análisis Bayesiano clasificó a teriparatide como el medicamento con mayor probabilidad de ser más efectivo. Sin embargo, este planteamiento no tiene la contundencia para transmitir el efecto del tratamiento en términos absolutos y debe interpretarse como resultados con valor limitado cuando se hace la consideración del balance entre beneficios y daños.

Seguridad: la seguridad de teriparatide no ha sido evaluada por un periodo superior a 2 años, actualmente se desconoce de los efectos posteriores, por tanto no se recomienda su uso por un tiempo mayor. Cuando se suspende, la DMO desciende pero los efectos sobre la disminución del riesgo de fractura se mantienen por 1 o 2 años. El uso de alendronato después de teriparatide previene la pérdida de la densidad mineral ósea y está asociada a un subsecuente incremento de la DMO.

2.4.5. Resumen de los hallazgos

El metanálisis en red conducido por Murad (7) incluyó variedad de agentes disponibles para la disminución del riesgo de fractura. La evidencia de moderada y alta calidad fue provista por los estudios que midieron la efectividad de teriparatide, denosumab y bifosfonatos comparados contra placebo, vitamina D y calcio; la evidencia de efectividad comparada entre estos medicamentos es de muy baja calidad. El análisis Bayesiano clasificó a teriparatide como el que tiene mayor probabilidad de ser más efectivo. Sin embargo este planteamiento no tiene la contundencia para transmitir el efecto del tratamiento en términos absolutos para la primera línea de tratamiento y debe interpretarse como resultados con valor limitado cuando se hace la consideración del balance entre beneficios y daños.

3. Discusión

Las terapias para el tratamiento de la osteoporosis difieren en términos de los mecanismos de acción, la frecuencia de las dosis, las vías de administración y la eficacia comparada para la localización de la fractura. La realización de un ensayo clínico que compare la efectividad de los agentes que reducen el riesgo de fractura necesitarían cerca de 100.000 participantes para obtener un poder del 90% y hacer un seguimiento de 10 años para encontrar diferencias significativas (23). Los temas asociados al tamaño de la muestra al seguimiento y al tiempo prolongado para la medición del desenlace en un estudio con las intervenciones disponibles hace poco factible obtener datos de estudios cabeza a cabeza. Los resultados de los metanálisis en red presentados en esta evaluación demuestran que el teriparatide, el ácido zoledrónico y el denosumab tienen la mayor probabilidad de ser agentes eficaces en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales. La decisión de cuál de estos medicamentos utilizar para prevenir eventos de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales pasa por la consideración del precio y los efectos secundarios que producen.

En la actualidad las Guías de Práctica Clínica recomiendan el uso del teriparatide cuando el tratamiento con bifosfonatos (dentro de los cuales está el alendronato y el ácido zoledrónico) no sea efectivo, la recomendación de su uso en primera línea se da cuando existen al menos dos fracturas vertebrales prevalentes (24, 25).

La seguridad de teriparatide ha sido evaluada por un periodo superior a 2 años, actualmente se desconoce de los efectos posteriores, por tanto no se recomienda su uso por un tiempo mayor. Cuando se suspende, la DMO desciende pero los efectos sobre la disminución del riesgo de fractura se mantienen por 1 o 2 años. El uso de alendronato después de teriparatide previene la pérdida de la DMO y está asociada a un subsecuente incremento de la DMO.

4. Conclusiones

- Efectividad: los resultados de comparaciones directas muestran que teriparatide es más efectivo que el placebo para el desenlace de frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en adultos con riesgo elevado de fractura por osteoporosis.

- Las comparaciones indirectas de teriparatide contra alendronato, ácido zoledrónico o denosumab no muestran diferencias significativas entre ellos para el desenlace de reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en adultos con riesgo elevado de fractura por osteoporosis.

- Teriparatide, bifosfonatos (alendronato, ácido zoledrónico) y denosumab, comparados entre ellos, tienen una efectividad similar en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

- Seguridad: la evidencia muestra que teriparatide es seguro en evaluaciones realizadas con terapia hasta 18 meses. La seguridad de teriparatide no ha sido evaluada por un periodo superior a 2 años, actualmente se desconocen los efectos posteriores.

Referencias bibliográficas

1. Anonymous. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J. 2001 Jun;94(6):569-73. PubMed PMID: 11440324. English.
2. Castel H, Bonneh D, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. Osteoporosis International. 2001;12(7):559-64.
3. de la SEIOMM CdE. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Osteopor Meb Min. 2009;1:53-60.
4. Escuela Andaluza de Salud Pública2004. Available from: http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00007122documento.%20teriparatida.pdf.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 20132013.
6. INVIMA. Consulta Datos de Productos2013.
7. 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 United States: College of Medicine, Mayo Clinic, The Knowledge and Evaluation Research Unit, Division of Endocrinology, Rochester, Minnesota 55905, USA. Murad.mohammad@mayo.edu; 2012 [cited 97 hrb, 0375362]. 6:[1871-80]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=22466336.
8. 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 post-menopausal women. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12.
9. Kanis J. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporosis International. 1994;4(6):368-81.
10. Melton JL. Perspectives: how many women have osteoporosis now? Journal of Bone and Mineral Research. 1995;10(2):175-7.
11. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2005;353(6):595-603.
12. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. Journal of Bone and Mineral Research. 1997;12(11):1761-8.
13. Naves M, Diaz-Lopez J, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia J. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. Osteoporosis international. 2005;16(6):603-9.
14. Curiel MD, de la Pena JC, Perez JH, Cano RP, Rapado A, Martinez IR. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Osteoporosis International. 1997;7(1):59-64.

15. Kanis J, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby A. The components of excess mortality after hip fracture. Bone. 2003;32(5):468-73.
16. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. The Lancet. 1999;353(9156):878-82.
17. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. Journal of bone and mineral research. 2005;20(3):494-500.
18. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. Medical journal of Australia. 1997;167(8):412-4.
19. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2009;301(5):513-21.
20. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
21. Mills E, Ioannidis J, Thorlund K, Schunemann H, Puhan M, Guyatt G. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2012 Sep 26;308(12):1246-53. PubMed PMID: 23011714. Epub 2012/09/27. eng.
22. Álvarez Sanz C, Rapado A, Díaz Curiel M, García J, Carrasco Honorato J, Pérez Cano R. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001;116(3):86-8.
23. 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 England: Department of Primary Care and Population Health, University College London, London, NW3 2PF, UK. nicholas.freemantle@ucl.ac.uk; 2013 [cited 24 9100105, be0]. 1:[209-17]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=22832638.
24. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine Practice. 2010;16:1-37.
25. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2012;79(3):304-13.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes de teriparatide

Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación	Titular registro
INVIMA 2004M-0003264	FORTEO® 250UG/ML	Forma Farmacéutica: Solución inyectable Concentración : 750 aeg Via de administración: Subcutánea Presentación: Inyector dispositivo prellenado 3mL y 2,4mL	Coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas indicado para aumentar la masa ósea en hombre con osteoporosis. Tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombre con historia de fracturas osteoporoticas o quienes tienen una DMO baja	ELI LILLY AND COMPANY

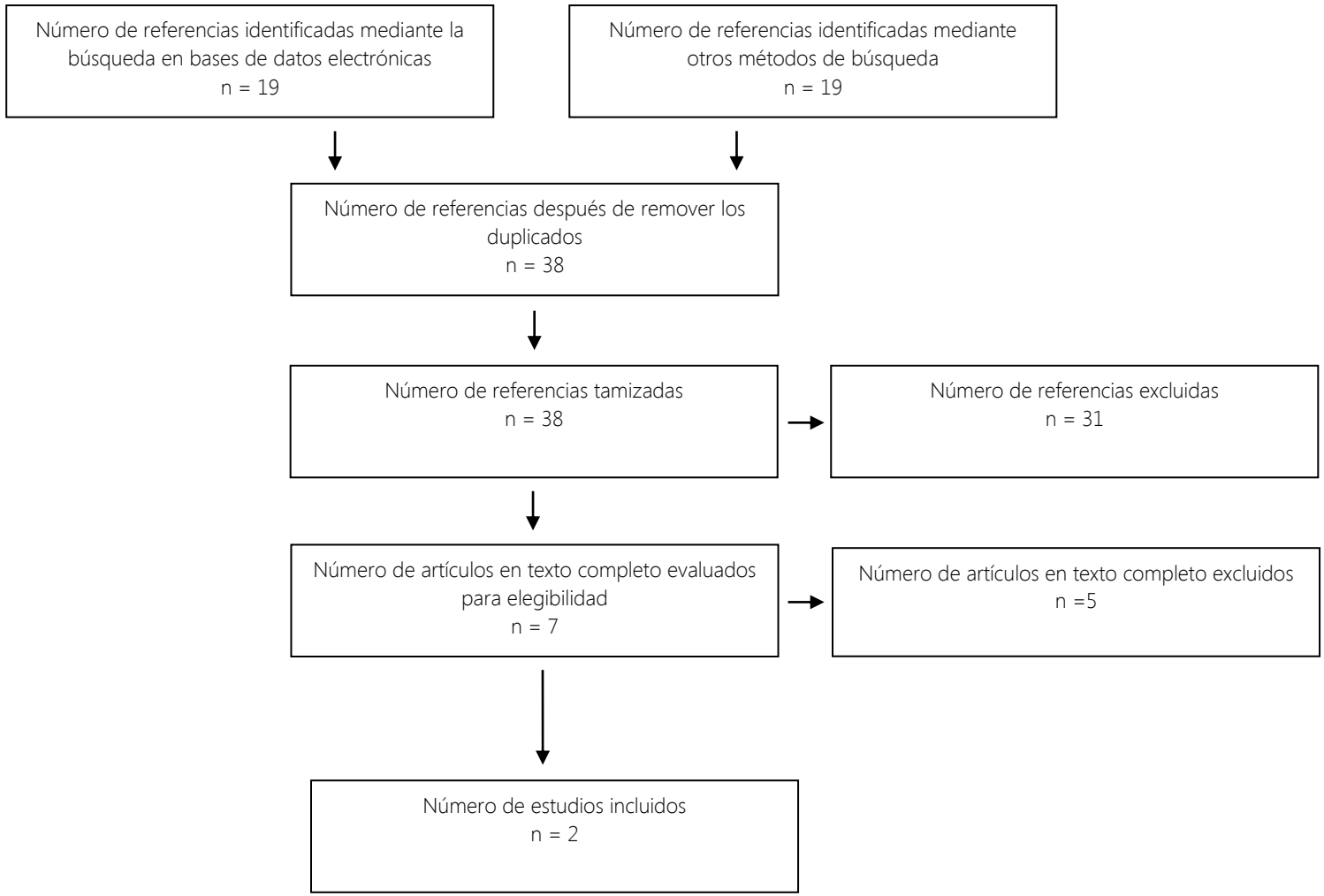
Anexo 2. Reporte de búsquedas en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	1. MEDLINE 2. MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations 3. MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16-07-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2013
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites	Filtro de máxima especificidad para revisiones sistemáticas y metanálisis
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Osteoporosis/ (44861) 2 osteoporo$.tw. (48090) 3 (bone adj5 loss$).tw. (22798) 4 (bone adj5 resorption).tw. (21185) 5 (decalcification adj5 pathologic).tw. (2) 6 (osteoporotic adj5 decalcification).tw. (0) 7 exp Osteolysis/ (5726) 8 osteolys?s.tw. (5931) 9 osteolytic activity.tw. (91) 10 exp Osteoporosis, Postmenopausal/ (11033) 11 or/1-10 (96927) 12 exp Teriparatide/ (1374) 13 teriparatide.tw. (716) 14 or/12-13 (1606) 15 exp Alendronate/ (2990) 16 alendronate.tw. (3107) 17 alendronic acid.tw. (68) 18 zoledronic acid.tw. (1923) 19 zoledronate.tw. (620) 20 denosumab.tw. (932) 21 or/15-20 (6755) 22 11 and 14 and 21 (254) 23 limit 22 to ("reviews (maximizes specificity)" and last 3 years) (9)
# de referencias identificadas	9
# de referencias sin duplicados	6

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	16-07-2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'osteoporosis'/exp (85813) #2 osteoporo*:ab,ti (68393) #3 (bone NEAR/5 loss*):ab,ti (27205) #4 (bone NEAR/5 resorption):ab,ti (24812) #5 (decalcification NEAR/5 pathologic):ab,ti (2) #6 (osteoporotic NEAR/5 decalcification):ab,ti (0) #7 'osteolysis'/exp (47768) #8 osteolysis:ab,ti (7079) #9 osteolyses:ab,ti (170) #10 'osteolytic activity':ab,ti (115) #11 'postmenopause osteoporosis'/exp (11273) #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (154,624) #13 teriparatide:ab,ti (1170) #14 'alendronic acid'/exp (11188) #15 'alendronic acid':ab,ti (121) #16 alendronate:ab,ti (4334) #17 'zoledronic acid'/exp (8892) #18 'zoledronic acid':ab,ti(3114) #19 'denosumab'/exp (2683) #20 denosumab:ab,ti (1289) #21 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 (19332) #22 #12 AND #13 AND #21 (514) #23 #12 AND #13 AND #21 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py (10)
# de referencias identificadas	10
# de referencias sin duplicados	9

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	18/06/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	No
Otros límites	Filtro metodológico para revisiones sistemáticas con alta especificidad
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees (2930) #2 osteoporo*:ab,ti (3503) #3 bone near/5 loss*:ab,ti (2093) #4 bone near/5 5 resorption:ab,ti (88) #5 decalcification near/5 pathologic:ab,ti (0) #6 osteoporotic near/5 decalcification:ab,ti (0) #7 MeSH descriptor: [Osteolysis] explode all trees (85) #8 osteolys*:ab,ti (130) #9 osteolytic activity:ab,ti (17) #10 MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees (1597) #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (5705) #12 MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees (138) #13 teriparatide:ab,ti (119) #14 #12 or #13 (148) #15 MeSH descriptor: [Alendronate] explode all trees (87) #16 alendronate:ab,ti (613) #17 alendronic acid:ab,ti (11) #18 zoledronic acid:ab,ti (319) #19 zoledronate:ab,ti (60) #20 denosumab:ab,ti (95) #21 #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 (1076) #22 #11 and #14 and #21 from 2010 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (0)
# de referencias identificadas	0

Anexo 3. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 4. Listado de estudios incluidos.

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 United States: College of Medicine, Mayo Clinic, The Knowledge and Evaluation Research Unit, Division of Endocrinology, Rochester, Minnesota 55905, USA.

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 post-menopausal women. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011; 12.

Anexo 5. Listado de estudios excluidos

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 England: Department of Primary Care and Population Health, University College London, London, NW3 2PF, UK. nicholas.freemantle@ucl.ac.uk; 2013 [cited 24 9100105, be0]. 1: [209-17].

Nakamura T, Tsujimoto M, Hamaya E, Sowa H, Chen P. Consistency of fracture risk reduction in Japanese and Caucasian osteoporosis patients treated with teriparatide: A meta-analysis. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2012; 30(3):321-5.

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 England: Department of Primary Care and Population Health, University College London, London, NW3 2PF, UK.

Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: Meta-analysis of randomised controlled trials. International Journal of Clinical Practice. 2012; 66(2):199-209

Goldhahn J, Feron JM, Kanis J, Papapoulos S, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: An ESCEO consensus paper. Calcified Tissue International. 2012; 90(5):343-53. Razón de exclusion: revision narrativa.

Pereira RMR, de 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. Excluido por tratarse de una Guía de Práctica Clínica

Anexo 6. Calidad de los meta-análisis en red incluidos en la evaluación

Criterios		Murad 2012	Hopkins 2011
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	Si	Si
	¿Las medidas de resultados son descritas?	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	Si	Si
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Datos de estudios individuales? ¿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	Si	Si

	Criterios	Murad 2012	Hopkins 2011
	población blanco		
Global	▪ Bajo riesgo de sesgo en los estudios incluidos	Si	Si
	▪ Baja probabilidad de sesgo de publicación	Si	Si
	▪ Consistencia de los resultados entre comparaciones directas e indirectas	Si	Si
	▪ Tamaño de muestra adecuado	Si	Si
	▪ Intervalos de confianza precisos	Si	No
	▪ Inclusión de evidencia directa		

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Murad 2012	Hopkins 2011
Tipo de revisión		
Población	Estudios cuya población de estudio estuvo conformada por adultos con osteoporosis o en riesgo de adquirirla.	Ensayos cuya población de estudio estuvo conformada por mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura
Comparaciones (intervención *vs.* comparador)	Análogo de la Hormona Paratiroidea (teriparatide), bifosfonatos (alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato), moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (raloxifeno y bazedoxifeno)	Comparación directa contra placebo de: teriparatide, ácido zoledrónico alendronato, denosumab, etidronato, ibandronato, raloxifeno, risedronato, strontium. Comparación indirecta de metanálisis en red
Desenlaces (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Tasa de fracturas por fragilidad ósea.	Tasa de fracturas vertebrales, no vertebrales, de cadera y de muñeca, medido como frecuencia relativa (%)
Diseño y número de estudios incluidos	Ensayos aleatorizados controlados con placebo o principio activo.	Ensayos controlados aleatorizados placebo controlados.
Bases de datos consultadas	Medline, EMBASE, CENTRAL, ISI Web of Science, Scopus,	Medline, EMBASE, DARE, CINALH, NHS, CLIB
Fuentes de literatura gris	No reportado	No reportado
Fecha de búsqueda	Diciembre de 2011	Septiembre de 2010
Rango de fecha de búsqueda	No reportado	1990-2010
Restricciones de lenguaje	No	Inglés
Otros límites empleados	No	Filtros metodológicos de aleatorización
Subgrupos		
Fuente de financiación	Sociedad de Endocrinología Clínica Mayo. EE UU	No declarado
Conclusiones	Teriparatide, bifosfonatos y denosumab son	Ante la falta de evidencia directa, las

	los medicamentos más efectivos para reducir el riesgo de fracturas por fragilidad ósea, La diferencia en efectividad entre los medicamentos es pequeña. La decisión de escoger un tratamiento específico debe basarse en la evaluación de daños y costos.	comparaciones entre ensayos aleatorizados placebo-controlados puede proveer evidencia para contestar la pregunta de determinar el tratamiento más eficaz para prevenir fracturas. En esta revisión teriparatide, ácido zoledrónico y denosumab mostraron mayor efectividad para la disminuir la frecuencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosisi o riesgo elevado de fractura. Los estimadores de efecto de las comparaciones indirectas fueron robustas para las diferentes metodologías usadas.