



Universidad de la República- Facultad de Medicina.



Revisión sistemática de prevención primaria de fracturas en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas en Uruguay

Autores

**Romina Álvarez
Nicolás Cancela
Florencia Cavallo
Raúl Rodríguez**

Orientador

Daniel Strozzi

*Dpto. de Medicina Familiar
y Comunitaria*

INDICE

i)	Resumen	Pág. 1
ii)	Justificación	Pág. 2
iii)	Marco Teórico	Pág. 4
iv)	Objetivo	Pág. 14
v)	Metodología	Pág. 15
vi)	Resultados	Pág. 17
vii)	Discusión	Pág. 21
viii)	Conclusiones	Pág. 22
ix)	Bibliografía	Pág. 23
x)	Archivos adjuntos	Pág. 25

I) RESUMEN

Introducción: Es una de las patologías crónicas más frecuentes en adultos, del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán. Dada la alta prevalencia y elevados costos sanitarios que implican las fracturas en pacientes osteoporóticos, consideramos oportuno realizar una revisión sistemática de las medidas de prevención primaria farmacológicas de dicha patología.

Objetivos: Determinar si las medidas farmacológicas descriptas en la Guía Práctica de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis de SUR, son significativamente efectivas y eficaces, como forma de prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Métodos: Realizar una búsqueda sistemática en la bibliografía disponible sobre la prevención primaria de fracturas en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas en bases de datos bibliográficas.

Conclusiones: No se encontraron evidencias sólidas de la efectividad de la mayoría de los fármacos recomendados por la guía SUR. Sólo se encontró evidencia significativa para el uso de bifosfonatos.

II) JUSTIFICACION

La **Osteoporosis** es una enfermedad metabólica sistémica ósea caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura de los huesos que provoca aumento de su fragilidad, con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas por bajo impacto.

Es una de las patologías crónicas más frecuentes en adultos, del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán. Se presenta fundamentalmente a partir de los 50 años de edad y su frecuencia aumenta con el envejecimiento. Ambos sexos se ven afectados, pero la carga de morbilidad principal está en las mujeres dado el déficit estrogénico producido en la postmenopausia (la relación mujer/varón para las fracturas de cadera es aproximadamente 5 a 3). Se calcula que la población actual de Uruguay es de 3.3 millones de habitantes, de los cuales 29% tiene 50 años o mas, y 9.8% tiene 70 años o mas. Se estima que para el año 2050 la población total alcanzará 3,5 millones de habitantes, de los cuales el 41% tendrá 50 años o más y el 16% tendrá 70 años o más.

Según los datos de hospitales públicos y privados se estima que hubo 994 fracturas de cadera en 2009. La Sociedad Uruguaya de Osteoporosis y Metabolismo Mineral pronostica que estas cifras aumentarán en un 30% en el año 2020 y hasta un 90% en el año 2050. Aproximadamente el 85 - 90% de las fracturas de cadera se tratan quirúrgicamente. El costo hospitalario indirecto que implica el tratamiento de una fractura de cadera se calcula en USD 5.000, mientras que el costo directo es de U\$S 3100. El 60% de los pacientes con fractura de cadera concurren a centros de rehabilitación y se estima que se pierden tres meses de productividad laboral por cada fractura de cadera. La hospitalización promedio por paciente con fractura de cadera es de 10 a 12 días. No se posee información sobre la prevalencia de las fracturas vertebrales en Uruguay. De acuerdo con la sociedad nacional, la revisión de las historias clínicas de los pacientes reveló que el 90% de los casos de fracturas de columna informados reciben tratamiento médico.

Dada la alta prevalencia y elevados costos sanitarios que implican las fracturas en pacientes osteoporóticos, consideramos oportuno realizar una revisión sistemática de las medidas de prevención primaria farmacológicas de

dicha patología, pautadas en la GUÍA PRÁCTICA DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS de la sociedad Uruguaya de Reumatología (SUR), con el fin de definir si su efectividad y eficacia son significativas. Partiendo de la hipótesis de que los estudios en los que se basa la guía no son significativos.

iii) MARCO TEORICO

Definición:

La **Osteoporosis** (OP) es una enfermedad metabólica sistémica ósea caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la micro arquitectura de los huesos que provoca aumento de su fragilidad, con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas por bajo impacto. (1)

En 1994 la OMS estableció los criterios diagnóstico de la OP vinculando su diagnóstico con la medida cuantitativa de la densidad mineral ósea, obtenida por la Densitometría Ósea(DMO), en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca :

- Normal: DMO superior a -1 desviación estándar (DE)
- Osteopenia: DMO entre -1 y -2.5 DE
- Osteoporosis: DMO inferior a -2.5 DE
- Osteoporosis establecida: junto con las condiciones previas se asocia a una o más fracturas por fragilidad.

Valores medidos en escala T (*T-score*): toma como referencia la DMO de la población joven cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea.

Nótese que la definición de Osteoporosis es densitométrica y se basa en desvíos estándar sobre el valor de referencia, no se utiliza un punto de corte según el riesgo de fracturas.

Se considera fractura osteoporótica la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída estando de pie a nivel del suelo o en pedestación está incluida en este concepto. Se excluyen las fracturas que ocurren como consecuencia de una práctica deportiva o un accidente.(2)

Clasificación:

Osteoporosis primaria

No se identifican enfermedades que la justifiquen directamente.

- OP idiopática juvenil y OP del adulto joven.
- OP postmenopáusica. Tipo I. Ocurre entre los 50 y 75 años y se caracteriza por pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular. Hay un balance de calcio negativo por disminución de estrógenos, aumento

de reabsorción ósea, disminución de PTH, disminución de la reabsorción intestinal y aumento de filtrado renal de calcio.

- OP senil. Tipo II. Detectada en mujeres y varones mayores de 70 años como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos.

Osteoporosis secundarias

OP generada por otras enfermedades o como consecuencia de su tratamiento.

Epidemiología:

Enfermedad metabólica más prevalente. Constituye un serio problema para la salud pública dada su alta morbi-mortalidad y por los altos costos directos e indirectos relacionados con su atención. La prevalencia en mujeres raza blanca mayores de 50 años es del 30% cuando se mide en las 3 localizaciones (columna, cadera o muñeca).

Se proyecta que 2.4 a 3 millones de personas en el mundo sufrirán fracturas de cadera cada año y de estos individuos, 200.000 morirán como consecuencia directa de estas fracturas.

En el Uruguay el envejecimiento de la población y el aumento de la expectativa de vida (que hace posible que surjan nuevas fracturas en un mismo individuo) determina que la Osteoporosis sea una enfermedad de enorme trascendencia.

Se estima que para el año 2050 la población total alcanzará 3,5 millones de habitantes, de los cuales el 41% (1.436.000) tendrá 50 años o más y el 16% (567.000) tendrá 70 años o más. (1)

No existen estudios poblacionales de prevalencia de la enfermedad.

La incidencia de fracturas de cadera en mayores de 60 años es de 420 por 100.000 habitantes.

En Uruguay en 1993, la tasa de incidencia global de fracturas de cadera fue de 53.2/100.000 habitantes y en 1999 fue de 67/100.000 habitantes

Para el año 2010 se estima que la tasa de incidencia global sería de 98.5 cada 100.000 habitantes. (1)

Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas

Actualmente no hay una política de cribado poblacional para identificar los pacientes con osteoporosis o con alto riesgo de fractura.

No hay un único factor de riesgo que identifique que mujeres van a sufrir una

fractura. Es una suma de factores. Hay factores predictores de baja DMO como edad, sexo femenino, déficit estrogénico, raza blanca, bajo peso, historia familiar de osteoporosis, tabaco, enfermedad osteopenizantes (síndrome malabsortivo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, entre otras) y fármacos (corticoides y otros). Además hay factores de riesgo de fractura que son independientes de la DMO, los de mayor consistencia son edad avanzada, antecedentes personales de fractura por fragilidad después de los 50 años, antecedente familiar de primer grado de fractura de cadera, bajo índice de masa corporal, artritis reumatoide, inactividad física, consumo de tabaco, alcohol, exceso de consumo de cafeína (más de 3 tasas/día)

Factores nutricionales, como el calcio y vitamina D, actúan sobre el pico de masa ósea y la pérdida ósea relacionada con la edad.

Las caídas son un factor de riesgo muy importante de fractura.

El riesgo de fractura osteoporótica viene determinado por la presencia de uno o más factores de riesgo incluida la densidad mineral ósea (DMO) baja.

Consideraremos alto riesgo de fractura cuando al menos existen dos factores de riesgo alto (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura.

• De riesgo alto (≥ 2)
1. Edad avanzada (65 años)
2. Peso bajo (IMC < 20 kg/m ²)
3. Antecedente personal de fractura/s
4. Antecedente materno de fractura de fémur
5. Corticoides <i>a</i>
6. Caídas <i>b</i>
• De riesgo moderado ($> 1 < 2$)
7. Consumo de tabaco y/o alcohol <i>c</i>
8. Menopausia precoz (45 años)
9. Amenorrea primaria y secundaria
10. Hipogonadismo en el varón
11. Enfermedades y fármacos con capacidad de disminuir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, mala absorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia <i>d</i> , pacientes con trasplantes sólidos, hidantoínas, retrovirales, anticomociales, etc.
12. Factores relacionados con las caídas: trastornos de la visión, psicofármacos, ACV, enfermedad de Parkinson

a Más de 5mg/ de prednisona/día y un periodo superior a 3 meses.

b Más de 2 caídas el último año.

c Tabaquismo activo y consumo de alcohol $>$ de 3 unidades día: una unidad de alcohol equivale a 8-10 g.

d Si no está tratada, puede considerarse un riesgo alto de fractura.

Diagnostico

En general la Osteoporosis es asintomática. En ocasiones puede presentarse como una raquialgia insidiosa, progresiva, crónica, que aumenta con los esfuerzos y calma con el reposo.

La **manifestación clínica** más frecuente es la fractura, que genera dolor brusco y espontánea o frente a un esfuerzo o traumatismo mínimo.

Las localizaciones más frecuentes de estas fracturas por fragilidad ósea son: columna vertebral generalmente dorsal y/o lumbar, cuello de fémur, cúbito y radio distales.

Importante evaluar al **examen físico**, peso, la talla, existencia de deformidades esqueléticas y debe realizarse palpación/percusión de la columna.

La posible existencia de deformidades esqueléticas se valorará por la presencia de cifosis dorsal, disminución de la distancia costillas-pelvis, etc., y la palpación/percusión se dirigirá a localizar zonas dolorosas del aparato locomotor.

Es importante la relación entre el índice de masa corporal y la DMO.

En todos los pacientes se interrogará sobre factores de riesgo para Osteoporosis y para fracturas ya nombrados y se identificarán causas de Osteoporosis secundaria.

Paraclínica

No hay alteraciones específicas de OP en los exámenes de laboratorio.

Estos se realizan con el fin de descartar enfermedades que causen pérdida de masa ósea y detectar alteraciones del metabolismo mineral.

Ante una sospecha de OP o paciente con OP, se recomienda solicitar: hemograma, fosfatasa alcalina, creatinina, velocidad de sedimentación globular, calcio y calciuria en orina de 24h.

Es aconsejable en la evaluación inicial, analizar los valores de 25-hidroxivitamina D (25-[OH]-D3), parathormona (PTH) y hormona tiroestimulante.

En caso de sospecha de una enfermedad asociada se realizarán las pruebas de laboratorio pertinentes.

Los Marcadores Bioquímicos de Remodelación Ósea no hacen diagnóstico de OP, pero orientan en la selección de pacientes en riesgo. Su indicación está determinada por el especialista.

Existen Marcadores de **osteoformación**: fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y P1NP y marcadores de **osteoresorción**: deoxipiridinolina en orina (DPD), N-telopéptidos en orina y C- telopéptidos en sangre (betacrosslaps).

Los marcadores de resorción son útiles para predecir el ritmo de pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura, y sobre todo para valorar precozmente la respuesta al tratamiento antirresortivo, que ya puede evidenciarse a los 3- 6 meses de comenzado. Hay que tener en cuenta su gran variabilidad biológica para su interpretación (edad, ritmo circadiano, variación diaria y estacional) y factores dependientes de laboratorio (tiempo que está a temperatura ambiente, condiciones de almacenamiento, transporte, etc.). Por todo esto su determinación sistemática en la evaluación primaria del paciente no está recomendada, quedando reservada su indicación al especialista.

Estudios radiológicos

Radiografía simple indicada para el diagnóstico de fracturas típicas de OP y de diagnósticos diferenciales (osteomalacia, neoplasias óseas primitivas o metastásicas, etc.) Son útiles, además, para valorar la presencia de artrosis, hiperostosis, ateromatosis aórtica, que pueden aumentar falsamente los valores de la densidad mineral ósea de columna vertebral.(1)

La TAC y RM sólo se pedirá en caso de duda diagnóstica

DMO

El cribado densitométrico de la población general no está indicado por su coste efectividad desfavorable y existe una gran variabilidad en cuanto a las indicaciones de esta.

Antes de solicitarla, es esencial tener la seguridad de que el resultado de esta vaya a determinar la decisión terapéutica que se va a tomar.

Tratamiento

Medidas no farmacológicas

Práctica de *ejercicio físico* regulado y controlado por profesionales, específica para cada paciente, teniendo en cuenta edad, estado físico y presencia de otras actividades.

Eliminación de hábitos tóxicos.

Dieta equilibrada con adecuado aporte de calcio y vitamina D.

Exposición diaria directa al sol durante 10 a 15 minutos, sin protectores solares, en horarios adecuados.

Prevención de caídas

Grupos para considerar intervención terapéutica farmacológica

Mujeres u hombres con Osteoporosis definida según criterios de la OMS (-2,5 DS).

Mujeres post-menopáusicas con antecedente personal de fractura por fragilidad ósea independientemente del valor de la DMO.

Osteoporosis secundarias a enfermedades y/o a fármacos desmineralizantes.(1)

Medidas farmacológicas

La intervención farmacológica se realiza con agentes capaces de actuar en las 2 fases del remodelado óseo.

Existen 3 categorías:

1. Antirresortivos: inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura

A - Estrógenos

- Tibolona

B - Bifosfonatos:

- Alendronato
- Risedronato
- Ibandronato.
- Pamidronato
- Ácido Zoledrónico.

C - Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)

- Raloxifeno

D - Calcitonina.

E - Denosumab

2. Osteoformadores: actúan sobre osteoblastos o sus precursores produciendo aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso

mayor a la resorción.

- PTH (Recombinante)

3. De Acción mixta:

- Ranelato de Estroncio

Las principales características de los utilizados en Uruguay se presentan en la tabla 2.

Calcio

Es fundamental su aporte en la dieta, se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1.000mg; de no ser así se indican suplementos de calcio entre 500 y 1500 mg diarios; tomados lejos de las comidas sobre todo si estas incluyen alimentos ricos en fibras, fitatos, y oxalatos. Se prefieren los citratos por tener menor precipitación fuera del sistema óseo. Disminuye la resorción. Su eficacia aisladamente no está comprobada para la disminución del riesgo de fractura vertebral; sí para la fractura de cadera.

Vitamina D

Aumenta la absorción de calcio a nivel intestinal, interviene en la mineralización de la matriz ósea y quizás estimule los osteoblastos.

La suplementación con vitamina D disminuye el riesgo de fractura de cadera.

La dosis recomendada depende de cada persona, se deben lograr valores de vitamina de 25 (OH) vitamina D3 en sangre por encima de 30 ng/ml.

Tabla 2. Características de los principales fármacos utilizados en Uruguay.

Principio Activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Efectos adversos
Estrógenos	Dosis: 1-2comp/día Vía: oral	Prevención de OP en mujeres posmenopáusicas y riesgo ↑ fracturas, que no toleran o están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de OP	Alergia a estos Antecedentes personales o sospecha cáncer de mama Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha Hemorragia vaginal no diagnosticada Hiperplasia de endometrio no tratada Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes Alteración trombofílica Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente Embarazo y lactancia Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática.	Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, anorexia, depresión, hemorragias vaginales, secreciones mamarias, ginecomastia, mastalgia, amenorrea, dismenorrea, hepatitis colestásica ictericia, hiperplasia endometrial, mareos, alopecia, cefalea, ↑ de peso Poco frecuentes: Cambios en la libido y humor, edema, alteración del flujo menstrual, vértigo, tromboembolismo venoso, migrañas cáncer de mama, vaginitis Raros: pancreatitis, ACV, cáncer ovario, reacciones alérgicas, intolerancia a glucosa, hirsutismo, exacerbación del asma
Aledronato	Dosis: 70 mg/semana Vía: oral Al menos 30 minutos antes de la comida, bebidas.	OP postmenopáusica	Alergia al alendronato Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia) Imposibilidad de permanecer erguido ≥ 30 min Hipocalcemia Insuficiencia renal grave	Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, cefalea, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, dolor musculoesquelético Poco frecuentes: gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena Raros: hipocalcemia sintomática, uveítis, estenosis esofágica, PUH.
Risedronato	Dosis: 5 mg/día 35 mg/sem 75mg 2 días seguidos/mes Vía: oral Al menos 30 min antes de la primera comida	OP posmenopáusica, para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera Prevención de la OP en mujeres y riesgo ↑ de osteoporosis Mantener/↑ la masa ósea en mujeres posmenopáusicas	Alergia al risedronato Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia Especial atención si: anomalías esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes, imposibilidad de permanecer erguido ≥ 30 min	Frecuentes: cefalea, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor musculoesquelético Poco frecuentes: iritis, gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica Raros: glositis, estenosis esofágica, pruebas de función hepática anormales
Ibandronato	Dosis: 150 mg Vía: oral Frec: mensual Después del ayuno nocturno (mínimo 6 h) y 1 h antes del desayuno	OP posmenopáusica y riesgo ↑ de fractura	Alergia al ibandronato Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico Imposibilidad de permanecer erguido ≥ 60 min Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia Problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes	Frecuentes: cefalea, erupción cutánea, esofagitis, gastritis, RGE, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, enfermedad seudogripal Poco frecuentes: esofagitis con ulceraciones o estenosis y disfagia, vómitos, flatulencia, fatiga Raros: duodenitis, urticaria, Angioedema

Pamidronato		Tratamiento hipercalcemia, enfermedad de paget, metástasis osteolíticas, OP postmenopáusica y por corticoides.	Alergia a pamidronato. Embarazo o lactancia Enfermedades sanguíneas o trombocitopenia. Precaución en: insuficiencia renal, pacientes con cáncer.	Frecuente: fiebre, eritema inducción e inflamación en sitio de inyección, anorexia, náuseas, vómitos Poco frecuentes. Leucopenia, linfopenia, convulsiones, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia
Ácido Zoledrónico	Dosis: 5 mg Vía: iv Frec: anual	OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura OP por uso de corticoides en mujeres posmenopáusicas y hombres con ↑ del riesgo de fractura	Alergia al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia	Frecuentes: hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, fibrilación auricular, vómitos, diarrea, artromialgias Poco frecuentes: infecciones, somnolencia, insomnio, letargia, parestesia, anemia, temblores, síncope, vértigo, disgeusia, conjuntivitis, gastritis, esofagitis, dispepsia, RGE, dolor abdominal, estreñimiento Raros: uveítis, epiescleritis, iritis
Raloxifeno	Dosis: 60 mg/día Vía: oral Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas	Tratamiento y prevención de la OP en mujeres posmenopáusicas	Alergia al risedronato Mujeres que pudieran quedar embarazadas, embarazo o lactancia Antecedente/episodio actual tromboembólico venoso. Insuficiencia hepática Insuficiencia renal grave Sangrado uterino Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio o en tratamiento para el cáncer de mama	Muy frecuentes: vasodilatación (sofocos), síndrome pseudogripal Frecuentes: calambres en piernas, edema periférico Poco frecuentes: episodios tromboembólicos venosos Raros: trombocitopenia, náuseas, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, erupción, trombosis arterial, ↑ presión sanguínea, dolor mamario
Calcitonina	Dosis: 100-200 UI Vía: nasal Frec: diaria	OP posmenopáusica establecida para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales	Alergia a la calcitonina/excipientes Hipocalcemia Embarazo y lactancia	Muy frecuentes: rinitis Frecuentes: vértigos, cefalea, disgeusia, rinitis ulcerativa, epistaxis, sinusitis, faringitis, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, rubor, fatiga Poco frecuentes: alteración de la visión, tos, HTA Raros: desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la calcitonina, rash generalizado
Denosumab	Dosis: 60 mg Vía: subcutáneo Frec: 6 meses	OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo ↑ de fracturas Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal	Alergia al denosumab/excipientes Hipocalcemia Embarazo y lactancia	Frecuentes: dolor en extremidades, infección del tracto urinario y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea Poco frecuentes: diverticulitis, celulitis, otitis, eccema, Raros: hipocalcemia
PTH	Dosis: 100_g Vía: sc Frec: diaria	OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura	Alergia a la hormona Embarazo y lactancia Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio Enfermedades metabólicas óseas distintas de la OP primaria Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina Antecedente de radiación sobre el esqueleto	Muy frecuentes: hipercalcemia, hipercalcemia, náuseas Frecuentes: cefalea, mareos, palpitaciones, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres. Poco frecuentes: ↑ fosfatasa alcalina, disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia

			Insuficiencia renal o hepática	
Ranelato de Estroncio	Dosis: 2 g/día Vía: oral Entre las comidas	OP posmenopáusicas para ↓ riesgo de fracturas vertebrales y de cadera	Alergia al ranelato Embarazo y lactancia Insuficiencia renal grave Especial atención si: riesgo ↑ de tromboembolia venosa	Frecuentes: cefalea, trastornos de la consciencia, de pérdida de memoria, diarrea, dermatitis, tromboembolia venosa, ↑ creatinina sanguínea Poco frecuentes: convulsiones

Comp: comprimidos; Frec: frecuencia; HTA: hipertensión arterial; iv: intravenosa; mg: miligramo; _g: microgramo; sem: semanal; ACV: accidente cerebro vascular

PUH: perforación, úlceras, hemorragia; RGE: reflujo gastroesofágico; sc: subcutánea; TVP: trombosis venosa profunda.

Los datos de la presente tabla fueron obtenidos del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis y del vademécum español.

Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

IV) OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si las medidas farmacológicas descriptas en la Guía Práctica de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis de SUR, son significativamente efectivas y eficaces, como forma de prevención primaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1- Evaluar la guía con herramienta Agree II
- 2- Evaluar la calidad de los artículos disponibles sobre tratamientos farmacológico para prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas, utilizando guías para análisis crítico de estudios.
- 3- Realizar una búsqueda bibliográfica para determinar si sería necesario actualizar la guía.

V) METODOLOGIA

Realizar una búsqueda sistemática en la bibliografía disponible sobre la prevención primaria de fracturas en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas.

Se definen como criterios de inclusión para la búsqueda: paciente con diagnóstico de osteoporosis primaria, pacientes posmenopáusicas, raza blanca.

Se definen como criterios de exclusión: sexo masculino, fracturas atípicas, fracturas no atribuibles a la osteoporosis, tratamientos no disponibles en Uruguay, osteoporosis secundarias, asiáticos, africanos.

Para realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaran herramientas de búsqueda bibliográfica como Cochrane, PubMed, Scielo, Timbo.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica en PubMed fueron:

((("Osteoporosis, Postmenopausal" OR "Osteoporosis" AND "Primary Prevention" AND "Fractures, Bone"))

((("Osteoporosis, Postmenopausal" AND "Osteoporosis") AND "Postmenopause") AND "Fractures, Bone" AND ("Diphosphonates" OR "Alendronate" OR "pamidronate"))

((("Osteoporosis, Postmenopausal" AND "Osteoporosis") AND "Postmenopause") AND "Fractures, Bone" AND (denosumab))

((("Osteoporosis, Postmenopausal" AND "Osteoporosis") AND "Fractures, Bone") AND "Therapeutics" AND "loattrfull text") AND ("Estrogens"[Pharmacological Action] OR "Estrogens" OR "Estrogen Receptor Modulators" OR "Selective Estrogen Receptor Modulators") AND ((full text AND free full text)) AND (full text AND Humans)

((("Osteoporosis, Postmenopausal" AND "Osteoporosis" AND "Fractures, Bone" AND "Therapeutics" AND "loattrfull text")) AND ("tibolone"[Supplementary Concept] OR "delta(4)-tibolone"[Supplementary Concept] OR "3-hydroxytibolone"[Supplementary Concept]) AND (full text)

((("Osteoporosis" AND "Osteoporosis, Postmenopausal" AND "Primary Prevention" AND "Fractures, Bone" AND "Raloxifene"))

Se aclara que se realizaron búsquedas diferentes para cada fármaco ya que cada integrante del grupo realizó distintas búsquedas.

Se analiza la validez de los artículos encontrados mediante lectura crítica de artículos científicos utilizando las herramientas recomendadas (3)(4) y la validez de la guía uruguaya de osteoporosis mediante herramienta AGREE II

Se realizaron 9 instancias presenciales con el orientador los días viernes cada 15 días. Además, se realizaron según lo exija el proceso instancias de video conferencias grupales e instancias presenciales sin el orientador.

VI) RESULTADOS.

Luego de evaluar la guía de la SUR mediante la herramienta AGREE II, se obtuvo un puntaje global de 4, siendo sus principales debilidades el rigor en la elaboración de la misma. A continuación se nombran en cada dominio los aspectos más relevantes a destacar en cada uno. No se hará referencia a los dominios y/o ítems que obtuvieron calificaciones correctas. Posteriormente se adjunta una tabla con las calificaciones.

-Dominio 1: **Alcance y objetivos:** los objetivos no están específicamente descritos, ni los menciona como objetivos.

-Dominio 2: **Participación de los implicados:** no se realiza una descripción de la audiencia a la que va dirigida la guía (por ejemplo, especialistas, médicos de familia, pacientes, líderes/administradores clínicos o institucionales), ni como debería ser aplicada la misma.

-Dominio 3: **Rigor en la elaboración:** no se nombran las bases de datos utilizadas para la recolección de evidencias, no se menciona los periodos de búsqueda ni los términos, ni las estrategias de búsqueda. No hace referencias a criterios de inclusión o exclusión de artículos. No hace mención a ninguna de las características de la búsqueda, tanto para fortalezas como limitaciones que tuvieron en cuanto a la misma. No se describe el proceso de elaboraciones de las recomendaciones, simplemente las puntea, para ser aplicadas. En ningún momento se menciona discusión y resultados de la búsqueda.

-Dominio 5: **Aplicabilidad:** no hace referencia a facilitadores o barreras que puedan influir en la aplicabilidad de las recomendaciones.

-Dominio 6: **Independencia editorial:** No declara tener entidad financiadora. No describe conflicto de intereses.

-**Evaluación global de la guía:** -Se recomendaría esta guía, para su uso, con modificaciones.

Luego de la búsqueda exhaustiva de documentos científicos relacionados con el tema de estudio que vertió un total de 329 artículos, se llega a la recolección de 53 documentos. Posteriormente se realiza la lectura de dichos artículos, de los que únicamente 12 cumplían estrictamente con los criterios de inclusión y exclusión.

Del total de artículos utilizados en esta revisión, 9 fueron sobre

bifosfonatos, encontrando muy poca bibliografía para el resto de los fármacos recomendados. Por lo tanto se centrará la discusión en ellos.

Con relación al calcio y la vitamina D no se encontró evidencia que demuestre su efectividad en la prevención primaria de fracturas osteoporóticas, ya que no aumentan la DMO ni marcadores óseos. Sí se encontró evidencia de efectividad para disminuir la hipocalcemia producida por el uso de antirresortivos, por eso deben ser asociados a los mismos.

La mayoría de los estudios sobre Bifosfonatos tomaron en cuenta para medir su efectividad los valores de DMO y marcadores óseos. El más estudiando de este grupo es el Alendronato. En cuanto a éste se demostró que si el tratamiento de 1 a 2 años de duración aumentaba un 3% o más DMO, disminuía la incidencia de fracturas vertebrales. Sólo el 3,2% de este grupo experimentó fracturas vertebrales, mientras que el doble de mujeres (6.3%) en quienes la DMO disminuyó o se mantuvo, experimentaron nuevas fracturas .(5) (6)

En pacientes tratadas por 4 años con la dosis estándar de alendronato, 10 mg/día, se observó un aumento en la DMO de 7,48% (IC 95% [6,12-8,85]) en la columna; y 5,60% en la cadera. El mayor beneficio se observó en pacientes con mayor riesgo de fractura. Destacamos que no todas las pacientes incluidas en el estudio son osteoporóticas, ya que el criterio de inclusión fue -2 DE en la DMO.

En el único estudio que se tomó el evento de fractura como end point también se demostró una disminución del riesgo relativo y absoluto en las pacientes tratadas con Alendronato con respecto al placebo.

Se demostró un beneficio con este fármaco, en la reducción de la incidencia de fracturas de cadera cuando se inicia en pacientes osteopénicas (DMO -1 a -2,5 DE), no así en pacientes con diagnóstico de osteoporosis.

En el estudio FIT se incluyeron 1.631 mujeres posmenopáusicas en uno de los grupos estudiados (rango de edad, 55-80 años). Después de 4 años de tratamiento diario, pacientes con una DMO basal medida en cuello femoral inferior a -2,5 tuvieron una reducción en el riesgo de fractura de cadera del 56% (RR, 0,44; IC del 95%, 0,18 a 0,97) en comparación con placebo.(7)

Se encontró evidencia significativa de que el **Zolendronato** presenta la mayor tasa de reducción de fracturas vertebrales en relación al resto de los fármacos antirresortivos.

. En cuanto al **Ranelato de Estroncio**, se demostró beneficio en fracturas no vertebrales, particularmente de cadera, cuando la paciente presenta un alto riesgo de fractura. Se considera alto riesgo de fractura pacientes de 74 años o más con DMO de cuello de femur de -3 o menos. . En un estudio que incluía 3640 pacientes, el riesgo de sufrir una primera fractura vertebral se redujo en un 45% [RR = 0,55; IC del 95% (0,42; 0,72), P <0,001]. La incidencia de fracturas vertebrales en los grupos de Ranelato de estroncio y placebo fue de 7,7% y 14,0%, respectivamente, durante 3 años.(8)

Otra terapia disponible es el **Denosumab**, que se demostró efectivo por presentar una mayor velocidad en la reducción de marcadores óseos y un mayor incremento en la DMO a los 12 meses con respecto al Alendronato, 3,5% y 2,6% respectivamente a nivel de cadera; y 5,3% y 4,2% respectivamente a nivel de columna lumbar. Hay evidencia que señala que este fármaco no debe ser indicado en pacientes que puedan discontinuar el tratamiento o puedan abandonarlo, ya que de lo contrario su efecto será reversible.(9)

En cuanto a los **moduladores selectivos de receptores de estrógeno**, se encontró evidencia de que estos son efectivos para reducir el riesgo de fracturas vertebrales, pero no así en fracturas no vertebrales. Tiene un aumento de DMO menor que con el uso de bifosfonatos. Importante tener en cuenta que tiene alto riesgo de producir trombosis.

Por último, otro de los fármacos utilizados, es la terapia anabólica con la **hormona PTH**, aprobada para su uso en una dosis de 20 pg / d SC durante 2 años en mujeres con osteoporosis y un alto riesgo de fractura, que han fracasado o no pudieron tolerar el tratamiento anterior; no se recomienda su uso como de primera línea. El perfil de seguridad de PTH no se ha investigado más allá de 2 años.

Finalmente, se destaca que ante la falla terapéutica con bisfofonatos no se demostró beneficio en asociar fármacos de igual o distintos grupos para aumentar DMO, sino que se recomienda aumentar la dosis. Si bien la suma de

2 agentes antiresortivos actuarían por mecanismos diferentes y esto sería favorable, los escasos estudios que evalúan esto, no han mostrado grandes diferencias entre usar 2 o 1 a mayores dosis; se prefiere mayores dosis de 1 ya que no se suman los efectos adversos, y no aumentan los costos.

Vii) DISCUSION

En cuanto a la guía de la SUR se cree debe ser modificada, ya que no explicita los niveles de evidencia en los que se basa sus recomendaciones. Falta especificar la población objetivo de la misma.

En primer lugar, se considera que la cantidad de estudios disponibles en relación a la prevención primaria de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas es muy escasa. Se plante que la razón de esto es que el diagnóstico de la osteoporosis suele ser tardío, a raíz de una primer fractura osteoporótica. Esta fue una de las principales razones de exclusión de los artículos preseleccionados, ya que la mayoría de los estudios incluían pacientes con al menos una fractura previa.

Otra razón por la cual algunos de los 53 artículos iniciales fueron descartados, fue que no cumplían con criterios de validez.

Se destaca que la mayoría de estos estudios presentaban una antigüedad mayor a 5 años, lo que evidencia la falta de actualización sobre este tema.

Si bien se cree que los valores de a DMO no pueden ser considerados como único factor para medir el riesgo de fractura osteoporótica, ya que es una variable intermedia o subrogada, la mayoría de los artículos se basan en esta.

Se encontro evidencia de que el aumento de un 3% o más en la DMO disminuye considerablemente el riesgo de fractura, por lo que los tratamientos que logren dicho aumento serán efectivos como prevención primaria. Aclarar que se considera de gran relevancia tener en cuenta en la evaluación del riesgo de fractura los otros factores de riesgo presentados en la tabla 1. Por lo que debería tratarse la enfermedad en forma integral para obtener mejores resultados.

Se considera que sería necesaria la realización de nuevos estudios en prevención primaria ya que esta es el principal pilar del modelo asistencial en Uruguay

VIII) CONCLUSION

Se considera que hay poca bibliografía de calidad que evalúe la efectividad de los fármacos utilizados en la guía de la SUR. Según los resultados obtenidos, el calcio y la vitamina D no deberían ser empleados por si solos como prevención primaria en las facturas osteoporóticas. Los fármacos que presentaron mayor evidencia en cuanto a su efectividad para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas fueron los bifosfonatos, siendo importante asociarlos a calcio y vitamina D para prevenir la hipocalcemia que producen. En cuanto a las recomendaciones realizadas en la guía de la SUR al no tener las citas bibliográficas que apoyan las recomendaciones solo se puede basar en los resultados de la búsqueda realizada para esta revision, encontrando poca evidencia que soporte el uso de calcio y VIT D. Con respecto a las recomendaciones sobre los otros fármacos, no se encontro evidencia suficiente para determinar si están siendo bien utilizados.

Por estos motivos, se concluye que sería necesaria la realización de nuevos estudios que evalúen de forma significativa el rendimiento de los fármacos recomendados por la SUR, para mejorar y optimizar la prevención primaria de la enfermedad en cuestión.

IX) BIBLIOGRAFÍA

1. Chijani V, Hernández J, Albanese M, Acosta JJ, Alemán A, Calegari M, et al. GUÍA PRÁCTICA DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. 2012.
2. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin [Internet]. 2011 [cited 2014 Sep 11];7(6):357–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078694>
3. Ma BA. Lectura crítica de artículos originales en salud. 2001;81–90.
4. Guaita FM. Lectura crítica de un Metaanálisis y de.
5. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. LARGER INCREASES IN BONE MINERAL DENSITY DURING ALENDRONATE THERAPY ARE ASSOCIATED WITH A LOWER RISK OF NEW VERTEBRAL FRACTURES IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. 1999;42(6):1246–54.
6. With W, Bone L, Randomized MA, Trial P, Brown JP, Prince RL, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. 2009;24(1).
7. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther [Internet]. 2006 Feb;28(2):151–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678639>
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab

[Internet]. 2005 May [cited 2014 Sep 2];90(5):2816–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728210>

9. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y, et al. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. 2014;96(July):972–80.

ARCHIVOS ADJUNTOS.

Tabla 3. Evaluación mediante AGREE II de Guía de la SUR*

DOMINIO	ITEM	PUNTAJE
Alcance y Objetivos	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	1
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	6
Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6
Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	1
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	1
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	1
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	1

	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos..	7
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	1
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	1
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1
Claridad de la aplicación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	7
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7
Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	1
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	7
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	1
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	6
Independencia	Los puntos de vista de la entidad	3

editorial	financiadora no han influido en el contenido de la guía.	
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	1

Calificación Global		4
----------------------------	--	---

*Los puntajes expuestos son promedios de 2 evaluadores