EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO IBANDRÓNICO Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

Investigadores

Dalia Vergara Perdomo

Derly Maritza López Páez

Universidad del Rosario

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Universidad CES

Facultad de medicina

División de posgrados

Especializacion en epidemiología

Bogotá

28 de septiembre de 2017

EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO IBANDRÓNICO Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Trabajo de investigación para optar al título de especialista en epidemiología presentado por:

Dalia Vergara Perdomo, Médico,

dalia.vergara@urosario.edu.co

Derly Maritza López Páez, Bacteriológa,

derly.lopez@urosario.edu.co

Directoras

Dra. Anacaona Martínez

Dra. Gloria Sierra

Universidad del Rosario

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Universidad CES

Facultad de medicina

División de posgrados

Especializacion en epidemiología

Bogotá

28 de septiembre de 2017

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

"Las universidades del Rosario, CES y la IPS Helpharma no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y justicia".

Bogotá, 28 de septiembre de 2017

Agradecimientos

A todo el personal administrativo y asistencial de Helpharma S.A. y EPS Sura que hicieron posible realizar este trabajo.

A las docentes Anacaona Martínez y Gloria Sierra por su orientación y apoyo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN **9**

ABSTRACT **10**

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA **11**
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 11
1.2 JUSTIFICACIÓN 13
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 14

2. MARCO TEÓRICO **15**
2.1 OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA 15
2.1.1 Fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica 15
2.1.2 Factores de riesgo en la osteoporosis postmenopáusica 16
2.2 DIAGNÓSTICO 17
2.2.1 Riesgo de fractura a diez años (FRAX) 17
2.3 TRATAMIENTO 18
2.3.1 Ácido zoledrónico 19
2.3.2 Ácido ibandrónico 22
2.3.3 Calcio y vitamina D 23

3. HIPÓTESIS **25**
3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN 25
3.2 HIPÓTESIS NULA 25
3.3 HIPÓTESIS ALTERNA 25

4. OBJETIVOS **26**
4.1 OBJETIVO GENERAL 26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 26

5. METODOLOGÍA **27**
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN 27
5.2 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA 27
5.3 POBLACIÓN 28
5.3.1 Criterios de inclusión y exclusión 28
5.3.1.1 Criterios de inclusión cohorte expuesta 28
5.3.1.2 Criterios de exclusión cohorte expuesta 29
5.3.1.3 Criterios de inclusión cohorte no expuesta 29
5.3.1.4 Criterios de exclusión cohorte no expuesta 29
5.4 DISEÑO MUESTRAL 29

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES....30
5.5.1 Diagrama de variables....30
5.5.2 Tabla de variables....31
5.5.3 Variables de confusión....34
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN....34
5.6.1 Fuentes de información....34
5.6.2 Instrumento de recolección de información....34
5.6.3 Proceso de obtención de la información....35
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS....35

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS....37

7. RESULTADOS....38

8. DISCUSIÓN....47

9. CONCLUSIONES....49

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS....50

11. ANEXOS....54
11.1 Anexo 1....54
11.2 Anexo 2....59
11.3 Anexo 3....63
11.4 Anexo 4....64
11.5 Anexo 5....65

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de operacionalización de variables. 31
Tabla 2. Variables de confusión.....34
Tabla 3. Errores y sesgos 35
Tabla 4. Comparación de variables demográficas 39
Tabla 5. Comparación de FRAX 40
Tabla 6. Comparación de DMO por T-score (lumbar y femoral). parte 1 42
Tabla 6. Comparación de DMO por T-score (lumbar y femoral). parte 2 43
Tabla 7. Comparación incidencia de fracturas.....44
Tabla 8. Eventos adversos post-tratamiento.....45

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1 Esquema del diseño del proyecto de investigación 27
Gráfico 2. Diagrama de variables.....30
Gráfico 3: Variable demográfica edad por grupo de tratamiento.....38

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis postmenopáusica afecta a una gran proporción de mujeres en el mundo, la mayoría en edades superiores a 50 años, la incidencia de la enfermedad seguirá aumentando dado el envejecimiento de la población que se acompaña de aumento en el riesgo total de fracturas.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad del ácido zoledrónico comparado con el ácido ibandrónico, para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica en poblaciones de Medellín y Bogotá pertenecientes a la IPS Helpharma, quienes recibieron tratamiento por un período de 2 a 4 años.

METODOLOGÍA

Estudio analítico, de cohorte, retrospectivo de 277 pacientes con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica. Las pacientes fueron tratadas por un período de 2 a 4 años en la IPS Helpharma en las ciudades de Bogotá y Medellín. Se incluyeron 56 pacientes tratadas con ácido ibandrónico y 221 tratadas con ácido zoledrónico. Se realizó muestreo aleatorio estratificado por afijación proporcional y la distribución por ciudades fue Bogotá (n: 99 pacientes) y Medellín (n: 178 pacientes).

RESULTADOS

El ácido ibandrónico obtuvo una mayor ganancia en T-score a nivel lumbar que femoral (6% vs1,5%), el FRAX mayor disminuyó en un 0,5% y el FRAX de cadera tuvo una ganancia de 0,1%. El ácido zoledrónico mostró ganancia en T-score lumbar del 11% y femoral del 5,4%, el FRAX mayor disminuyó en un 0,3% y FRAX cadera en un 0,1%, Los eventos adversos se presentaron con mayor proporción en el grupo de ácido zoledrónico. La incidencia de fracturas en ambos grupos fue baja.

CONCLUSIONES

Los medicamentos evaluados en el presente estudio mostraron ser efectivos dentro de su grupo de tratamiento y no se evidenciaron diferencias en las efectividades entre grupos, por tanto, la decisión de la elección del tratamiento es del médico tratante y debe ser individual a cada paciente.

DeCS: Cumplimiento de la medicación; fracturas óseas; osteoporosis posmenopáusica.

TÉRMINOS LIBRES: Bifosfonatos; riesgo de fractura a diez años (FRAX), densidad ósea (DMO).

ABSTRACT

INTRODUCTION

Postmenopausal osteoporosis affects a large proportion of women in the world, most of them over the age of 50, incidence of the disease will continue to increase given the aging population that is accompanied by an increase in the total risk of fractures.

OBJECTIVE

Evaluate the effectiveness of zoledronic acid compared to ibandronic acid for the management of postmenopausal osteoporosis in populations of Medellin and Bogota belonging to IPS Helpharma, who received treatment for a period of 2 to 4 years.

METHODS

Analytical, cohort, retrospective study of 277 patients diagnosed with postmenopausal osteoporosis. The patients were treated for a period of 2 to 4 years at IPS Helpharma in towns of Bogota and Medellin. We included 56 patients treated with ibandronic acid and 221 treated with zoledronic acid. We conducted a stratified random sample by proportional allocation and the distribution by towns was Bogota (n: 99 patients) and Medellin (n: 178 patients).

RESULTS

Ibandronic acid obtained a greater gain in T-score lumbar than femoral level (6% vs 1,5%), major FRAX decreased by 0,5% and the hip FRAX had a gain of 0,1%. zoledronic acid showed a gain in lumbar T-score of 11% and femoral of 5,4%, major FRAX decreased by 0,3% and hip FRAX by 0,1%. Adverse events were presented with a higher proportion in zoledronic acid group. The incidence of fractures in both groups was low.

CONCLUSIONS:

The medications evaluated in the present study showed to be effective within their treatment group and there were no differences in effectiveness between groups, therefore, decision of the choice of treatment is of the doctor and must be individual to each patient.

DeCS: Fractures bone; medication adherence; osteoporosis postmenopausal.

Free terms: (FRAX) fracture risk assessment tool.

MeSH: Bone Density; Diphosphonates; fractures bone; medication adherence, osteoporosis postmenopausal.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), para el año 2016 determinó que aproximadamente 200 millones de mujeres padecían osteoporosis(1). Así mismo, el Estudio Latinoamericano de Osteoporosis Vertebral (LAVOS 2009) que tomó como referencia cinco países (Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto rico), mostró que la prevalencia de osteoporosis por país es variada; y para las edades entre 50 a 59 años fue en promedio de 27,8%. En México se encontró que para este mismo rango de edad la prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas aumentó en gran proporción lo cual es un factor que preocupa sobre la situación de la enfermedad en Latinoamérica(2).

Según el DANE, para 2016 la población de Colombia fue de 48.747.708 habitantes de los cuales 24.678.673 son mujeres. El 23% de las mujeres (5.679.005) tienen 50 años o más, y el 5,4% (1.343.513) son mayores de 70 años. Para el 2020 se estima que la población colombiana alcanzaría los 50.911.747 habitantes, de los cuales el 5,6% correspondería a mujeres (25.772.783) y de estas, un 25% (6.406.713) serían mayores de 50 años y un 6% tendrían 70 años y más(3). Según el estudio LAVOS para Colombia, la población femenina mayor de 50 años (2.609.858) padecía de osteopenia y (1.423.559) tenía osteoporosis. Para el año 2050 se proyecta que las cifras aumentarán a 3.852.200 con osteopenia y 2.101.000 con osteoporosis(2).

Como se puede observar una gran proporción de mujeres se encuentran en edad mayor de 50 años en las que la osteoporosis postmenopáusica tiene mayor incidencia y seguirá aumentando dado el impacto del envejecimiento en la población con el consecuente aumento del riesgo de fractura; lo que representa una carga para la persona, como disminución de la calidad de vida dada por la limitación funcional, pérdida de productividad en el trabajo y hospitalizaciones prolongadas.

En el caso de la osteoporosis, las fracturas de cadera son la complicación más frecuente y representan una gran carga para el sistema de salud; en el año 2009 el estudio LAVOS mostró que se presentaban unas 8.000 a 10.000 fracturas de cadera por año y la prevalencia general de fracturas vertebrales era del 10,7% en mujeres de 50 a 79 años(2). Según la IOF para Colombia los costos promedio de una fractura de cadera para el año 2012 eran de USD 6500 por paciente situación que es

completamente prevenible con un adecuado abordaje del paciente y control de la enfermedad(1).

Por otro lado, en el país no se reconoce la osteoporosis como un problema de salud, por lo tanto dentro del sistema de salud no existen programas de concientización por parte del estado que incluyan la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis, lo cual podría ser una de las primeras formas de impactar en el aumento esperado de la incidencia en la población, para que se identifiquen factores de riesgo, la prevención temprana de complicaciones asociadas al avance de la enfermedad(4, 5).

Dentro de las opciones terapéuticas actualmente se dispone de dos medicamentos de uso parenteral para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, el ácido ibandrónico (3 mg, trimestral) y el ácido zoledrónico (5 mg; anual), ambos tienen un buen perfil de seguridad y han demostrado tener eficacia en la disminución del riesgo de fractura y mejoría de parámetros de densitometría ósea. Sin embargo, el año de tratamiento con ácido ibandrónico cuesta un 53% más que el tratamiento con el ácido zoledrónico. Actualmente en Colombia no se encontraron estudios comparativos entre el ácido ibandrónico y ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y teniendo en cuenta que el sistema de salud de Colombia tiene una restricción de recursos es importante comparar la efectividad de estos dos medicamentos.

En este estudio se comparó la efectividad del tratamiento con ácido ibandrónico y ácido zoledrónico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica; mediante la evaluación de parámetros densitométricos, estimación del riesgo de fractura a 10 años, incidencia de fracturas, así como la descripción de los principales eventos adversos en un tiempo de observación de 2 a 4 años, en las poblaciones de las ciudades de Bogotá y Medellín.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Estudiar la efectividad en la disminución del riesgo de fracturas y su incidencia en los pacientes que han recibido tratamiento con ácido zoledrónico o ácido ibandrónico para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica, es de gran importancia dado el impacto que tiene una fractura en la calidad de vida de los pacientes de mayor edad dado por limitación funcional, pérdida de productividad en el trabajo y hospitalizaciones prolongadas; así como los costos que implica su tratamiento para el sistema de salud.

Al no encontrar estudios comparativos entre la efectividad de ambos bifosfonatos endovenosos, nuestros resultados ofrecen una contribución importante a la comunidad médica que son los principales tomadores de decisiones terapéuticas y por ende a los pacientes que serían los más beneficiados al recibir la prescripción del bifosfonato endovenoso que represente la mejor elección para su enfermedad de acuerdo con la evidencia; y que por ende mostrará mejores resultados en la disminución del riesgo e incidencia de fractura que finalmente es el objetivo del tratamiento.

Por todo lo antes expuesto, estudiar la efectividad de los bifosfonatos endovenosos disponibles actualmente en el mercado toma importancia y es necesario destinar esfuerzos a la realización de este estudio ya que el adecuado manejo y control de la enfermedad tiene un gran impacto en la disminución del riesgo de fracturas por fragilidad y por ende mejoría en la calidad de vida de las mujeres mayores de 50 años que padecen la enfermedad.

Este estudio es multicéntrico y evaluó una población proporcional de las ciudades de Bogotá y Medellín que pertencen a la IPS Helpharma que han recibido por un período de 2 a 4 años una u otra molécula en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica lo que ofrece un panorama más amplio para la evaluación de las variables a estudiar en efectividad como son la incidencia de fracturas, disminución del riesgo de fracturas, parámetros de densitometría ósea, así como la descripción de los principales eventos adversos que se presentaron tras el tratamiento; a su vez se evaluaron y controlaron variables de confusión como la edad, procedencia, tiempo de tratamiento, toma de calcio que podrían influir en los resultados del tratamiento.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál de los bifosfonatos intravenosos disponibles, ácido zoledrónico o ácido ibandrónico, tiene mayor efectividad en la disminución del riesgo de fractura en la población atendida en la IPS Helpharma de Bogotá y Medellín quienes recibieron tratamiento para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica en un período de 2 a 4 años?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

La osteoporosis postmenopáusica es una entidad que cada vez toma más importancia en el mundo, dado por el aumento de la población adulta mayor y el consecuente aumento en la incidencia de la enfermedad. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por disminución de la densidad mineral ósea y alteración de la microarquitectura del hueso, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y mayor susceptibilidad a las fracturas. Se trata de una enfermedad ósea prevenible, cuyo diagnóstico temprano es cada vez mayor dado el mejor acceso del paciente a pruebas de diagnóstico como la densitometría ósea.

En la osteoporosis hay alteración en el proceso de remodelamiento que está determinado por un balance negativo y aumento en las unidades de recambio óseo. Alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso que sintetiza los osteoblastos es algo menor que la destruida por los osteoclastos, situación que se conoce como “balance negativo” y conlleva a la disminución de la cantidad total de la misma. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad y el aumento de la de los osteoclastos se asocia la disminución de los niveles de estrógenos; la falta de estas hormonas produce una inhibición de la actividad formativa y favorece la apoptosis de los osteoblastos, lo que a su vez intensifica el balance negativo(6). El recambio óseo es un proceso importante en el desarrollo de la enfermedad y es el responsable de la mayor pérdida de masa ósea en la postmenopausia con la disminución de los niveles de estrógenos y el hiperparatiroidismo secundario son los principales responsables de este proceso(6).

2.1.1 Fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica

Para mantener un adecuado balance óseo, se debe asegurar la disponibilidad de minerales como el calcio que serán usados posteriormente por el organismo para satisfacer sus necesidades nutricionales; en este proceso intervienen diferentes células como los osteoclastos que son los encargados de la resorción ósea y los osteoblastos que su función principal es la formación de hueso nuevo. Estos dos procesos tanto resorción como formación ósea deben estar en sincronía para mantener una adecuada densidad mineral ósea(7). En la osteoporosis postmenopáusica se han descrito como posibles causas de la enfermedad: a) una producción ósea subóptima durante la etapa de crecimiento el cual puede estar asociada con factores genéticos de la población; b) una excesiva resorción ósea

con el consecuente deterioro de la microarquitectura del esqueleto, la cual esta relacionada directamente con los niveles hormonales de estrógenos los cuales disminuyen de forma natural durante la menopausia. La deficiencia de estrógenos ejerce un papel fundamental en el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusica, se puede decir que son anticatabólicos y anabólicos, por tanto, las mujeres después de la menopausia están en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad debido a la baja produccion de estrógenos, esto secundario a un aumento en la resorción ósea sin cambios en la formación de hueso lo que conlleva a la pérdida rápida de hueso en la postmenopáusia; los estrógenos actúan a través de dos receptores de estrógenos presentes en los osteoblastos ERα y ERβ, los cuales son los principales mediadores del proceso de síntesis ósea y; c) una inadecuada respuesta al aumento del proceso de resorción ósea, en el cual se ha descrtio que varias citoquinas pueden inhibir el proceso de formación de hueso, principalmente la prostanglandina E2, la IL-6 y el TNF-α(6, 8).

Se ha descrito que el receptor de estrógenos ERα y el polimorfismo de su nucleótido SNPs afecta la fragilidad ósea además de la DMO y por ende es que se presenta la pérdida ósea y el riesgo de fracturas tanto en hombres como en mujeres(9); según el estudio de Tabatabaei y et indican que este receptor y el receptor de estrógenos a (ERRα), con homología de secuencia con ERα y ERβ,se han descrito que están presentes en los osteoblastos y que estos alteran directamente la función celular. Se ha descrito un gen que codifica el receptor ERRα esta asociado de forma significativa con las diferencias entre las DMO a nivel de lumbar y de cuello femoral (9, 10).

2.1.2 Factores de riesgo en la osteoporosis postmenopáusica

Los diferentes factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de la enfermedad y el aumento del riesgo de fractura son la edad, sexo, bajo índice de masa corporal, fractura previa por fragilidad; en particular de cadera, muñeca, húmero proximal y columna, incluyendo las fracturas vertebrales morfométricas, historia de fractura de fémur en padres, tratamiento glucocorticoideo (oral durante 3 meses o más), tabaquismo activo y toma de 3 o más unidades de alcohol al día(7); así mismo la presentación clínica de la enfermedad está dada por la presencia de fracturas por fragilidad ya que la patología en sí no produce síntomas como dolor articular o musculo esqueléticos que son muy atribuidos a la enfermedad en pacientes que tienen otras patologías como artritis o fibromialgia(6).

2.2 DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la enfermedad actualmente se emplea los criterios indicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, una masa ósea normal es considerada que presenta 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 (T-score entre -1 y -2,5); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE (T-score inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad. También es posible considerar el Z-score en grupos de pacientes como niños y adultos jóvenes, que expresa la masa ósea en comparación a la esperada para igual edad y sexo(11, 12).

2.2.1 Riesgo de fractura a diez años (FRAX)

Adicionalmente en el proceso de detección de la enfermedad se puede determinar la probabilidad de riesgo de fractura a diez años, mediante el índice FRAX que tiene una sensibilidad del 76,2% en fracturas vertebrales y del 75,5% en cadera, y una especificidad del 77% y del 79,3%, respectivamente, es por esto que la OMS implementó la herramienta FRAX, la cual contempla que el médico tratante tenga en cuenta los factores de riesgo como la edad, sexo, estatura, antecedente de fractura, historia de fractura de cadera en padres, consumo de tabaco, uso de glucocorticoides, antecedentes de enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoidea, osteoporosis secundaria, ingesta de alcohol y DMO de cuello femoral; con esta información se realizará el cálculo de la probabilidad a 10 años de fracturas severas que incluyen columna, muñeca, húmero proximal, cadera o cadera sola, con o sin la medición de la DMO de cuello femoral. El cálculo del índice FRAX es un punto de gran importancia ya que el manejo médico de la osteoporosis está encaminado a identificar, evaluar y reducir el riesgo de fractura de la población en tratamiento. Adicionalmente se ha encontrado que mujeres en osteopenia pueden presentar este tipo de fracturas por lo que es importante realizar una adecuado control y manejo desde antes de la presentación de la enfermedad(11, 13, 14).

Según lo reportado por la literatura con respecto a los lineamientos dados por la OMS acerca del empleo de la herramienta FRAX, toda mujer y hombre mayor de 50 años quien esté recibiendo tratamiento farmacológico para el manejo de la osteoporosis, tenga antecedente de fractura de cadera o de colunma y quien tenga un DMO < a 2.5 DE a nivel lumbar, de cadera total o cuello de fémur se debe contemplar el calcular la probabilidad del riesgo de fractura a 10 años , para el caso de las fracturas osteoporóticas mayores al presentarse un riesgo igual o mayor al

20 % y a nivel de cadera igual o mayor al 3 % se debe considerar el inicio de tratamiento(15).

El FRAX es considerado como un predictor directo que se correlaciona con la incidencia de fracturas tanto en paciente sin tratamiento, como sujetos con tratamiento para la osteoporosis; en este tipo de casos es de gran utilidad ya que puede ayudar al médico tratante el decidir si continua o no la medicación formulada. Un punto de gran importancia para tener en cuenta en el cálculo del FRAX es que ofrece resultados más reales cuando se tiene en cuenta la DMO de fémur ya que según lo reportado en el estudio de Leslie et al la probabilidad de fracturas osteoporóticas mayores de FRAX estimada sin DMO en la población fue de 0,64 (IC del 95% = 0,61-0,65) en comparación con 0,67 para los usuarios de alta adherencia a la medicación y con reportes de la DMO, esta predijo fuertemente fracturas osteoporóticas mayores así como fracturas de cadera y no se vio afectado por el uso de medicación concomitante (tipo calcio y vitamina D)(16).

2.3 TRATAMIENTO

Actualmente se cuenta con un arsenal terapéutico para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica, el pilar fundamental del tratamiento es un cambio en el estilo de vida dado por una alimentación sana, control de hábitos como el tabaquismo y realizar actividad física; de la misma manera se debe recomendar a los pacientes un adecuado aporte de calcio y vitamina D, los cuales, cuando se usan tratamientos para la osteoporosis son importantes para prevenir complicaciones tales como la hipocalcemia(11, 17).

Los bifosfonatos constituyen el grupo farmacológico más utilizado para tratar esta enfermedad, son análogos del pirofosfato, un inhibidor endógeno de la resorción ósea mediada por los osteoclastos; se han descrito diferentes mecanismos de acción dentro de los cuales podemos encontrar:

a. Generación de matriz ósea a nivel intracelular(18).
b. Inducción de la apoptosis de los osteoclastos mediada por la interferencia en las funciones de señalización celular en las proteínas reguladoras.(18)
c. Aumento de la proliferación de células preosteoblásticas, así como el aumento de la producción por parte de los osteoblastos de la osteoprotegerina, una proteína antirresortiva (19).

Estos fármacos son compuestos sintéticos los cuales son absorbidos en el cuerpo, almacenados a nivel óseo y excretado a nivel renal; como manejo inicial se tienen los bifosfonatos orales tales como el alendronato sódico que es de consumo semanal, el risedronato que, de acuerdo con su concentración, se puede usar diario, semanal o mensual y el ibandronato de uso mensual. Para este tipo de esquemas

terapéuticos se evidencia que una de las grandes causas de la no efectividad es que las tasas de cumplimiento en la toma de la medicación son regularmente pobres que van del 30% al 55% aproximadamente, debido a los problemas gastrointestinales que en la mayoría de casos produce en los pacientes, para estos casos se incrementan de forma significativa las tasas de incidencia de fracturas y la reducción en la densidad mineral ósea (DMO), lo cual obliga al médico tratante a escalonar el tratamiento(19, 20).

Dentro del esquema terapéutico, en la segunda línea de tratamiento, se tiene disponible el ácido zoledrónico 5 mg anual y el ácido ibandrónico 3 mg trimestral, bifosfonatos de uso parenteral utilizados en la actualidad, los cuales han mostrado un buen perfil de seguridad y buena respuesta en parámetros de control densitométrico, así como la disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en diferente proporción(20).

2.3.1 Ácido zoledrónico

El ácido zoledrónico (5 mg/100 ml) es un bifosfonato que está indicado de forma intravenosa cuyo principal mecanismo de acción es inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Este medicamento al poseer una estructura molecular novedosa permite que su afinidad sea mayor y duradera en el hueso comparado con otros bifosfonatos, esto se debe a que el medicamento ha demostrado una mejor unión a la hidroxiapatita presente, así como una mayor inhibición de la farnesil pirofosfato sintetasa (FPP) enzima que esta involucrada en la vía del mevalonato la cual genera lípidos los cuales son utilizados en la síntesis de esteroles y está involucrada en la modificación postraduccional de las proteínas pequeñas de unión involucradas en la función de los osteoclastos, la cual da como resultado que la membrana de los osteoclastos no se pueda adherir a la superficie ósea, requisito imprescindible para que se presente la resorción ósea. Los resultados de los estudios clínicos doble ciegos aleatorizados y controlados han demostrado en un período de 36 meses que los principales efectos de la medicación en el manejo de la enfermedad son en la mejoría de los parámetros de densitometría ósea (DMO) y en la reducción del riesgo de fracturas (Vertebrales y No vertebrales)(20, 21).

Según el estudio de Chao y et con una muestra de 660 pacientes, los resultados demostraron de forma general que el grupo que recibió ácido zoledrónico mostró una reducción de la tasa de incidencia de fracturas clínicas; así como de fracturas vertebrales y no vertebrales. Sin embargo, se observó que en este estudio se presentó una reducción significativa mayor en el grupo de las fracturas no vertebrales cuando se compararon con el grupo placebo (8,7 % vs 14,3 %, $p < 0,05$) después de tres años de tratamiento(22); por otro lado en un estudio de 7736

sujetos realizado en 2007 por Cole y et demuestran que este mismo efecto se presentó con resultados de la tasa de incidencia de fracturas no vertebrales de (8,0% vs 10,7%, p < 0,001) para el grupo que recibió la medicación y el grupo controlado con placebo, sin embargo para las fracturas vertebrales y de cadera se evidenció una reducción del 70 % y 41 % respectivamente en el grupo de sujetos tratados con la medicación en estudio (p < 0,001)(23).

Los resultados generales de los estudios clínicos, son aplicables en su gran mayoría a la población menor de 75 años sin embargo, los estudios HORIZON (Pivotal Fracture Trial and Recurrent Fracture Trial), evaluaron la eficacia y seguridad del ácido zoledrónico comparado con placebo en poblaciones de mujeres menores de 75 años y mayores de 75 años en el cual se incluyeron 9354 mujeres posmenopáusicas (5467 ≤ de 75 años y 3887 > de 75 años) mostrando que la incidencia de fracturas vertebrales, y no vertebrales fue muy similar a lo reportado en los estudios previos, sin embargo en este grupo etario se evidenció que la incidencia de fracturas de cadera era menor tanto al primer y tercer año de tratamiento pero no fueron estadísticamente significativas cuando estas fueron comparados con el grupo de 75 años o menos a los 3 años de tratamiento (p <0,001)(9, 24).

Así mismo este estudio mostró que la reducción del riesgo de factura se relaciona directamente con el incremento en la densidad mineral ósea (DMO) en donde a nivel de columna se llegó a observar que hay un aumento significativo de hasta un 6,71%, para cadera total del 6,02% y cuello femoral del 5,02% cuando se compara con el grupo placebo durante el mismo período de tiempo (p < 0,001)(25, 26). Resultados similares se evidenciaron después en períodos de tratamiento entre 12 y 60 meses los cuales mostraron que en columna lumbar, cadera total y cuello femoral el aumento de la DMO fue del 4,1 %, 5,3% y 2,7% respectivamente(25).

El ácido zoledrónico ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y ha sido muy bien tolerado por la población que lo ha utilizado. Dentro de los eventos adversos más comunes se han descrito las reacciones post-infusión después de tres días de aplicación del mismo, las cuales incluyen fiebre (16,1% vs 2,1%), mialgias (9,5% vs 1,7%), síntomas gripales (7,8% vs 1,6%), dolor de cabeza (7,1% vs 2,3%) y artralgias (6,3% vs 2,0%) para el grupo tratado con ácido zoledrónico y el grupo placebo respectivamente. Generalmente todos estos eventos son resueltos en los tres primeros días después de la primera infusión de la medicación; alrededor del 36% de los pacientes presentan estos eventos adversos, para el caso de las siguientes aplicaciones pueden presentarse en el 6% y 2% de los pacientes(27, 28).

Para los casos de osteonecrosis de maxilar en los pacientes con osteoporosis postmenopáusica se han reportado diferentes factores de riesgo potenciales asociados como: exposición prolongada a la medicación, uso de glucocorticoides, extracción dental reciente, uso inadecuado de prótesis dentales y/o traumatismos orales, enfermedad dental o periodontal preexistente, ingesta de alcohol e historia de uso de tabaco. La tasa de prevalencia de estos casos en la población es muy baja y puede llegar a ser de menos de uno por cada 100.000 sujetos tanto en el grupo con ácido zoledrónico como en el grupo placebo(19, 29).

Así mismo se ha descrito que la medicación puede producir eventos adversos a nivel renal; diferentes estudios han demostrado que con un tiempo de infusión de 15 minutos no se evidencia algún efecto en la función renal; sin embargo, si el tiempo de infusión es prolongado (ej 30 minutos o más) se ha encontrado que los niveles de creatinina sérica se han modificado en el 1,2% y 0,4% en los pacientes de grupo con medicamento y grupo placebo (con niveles de más de 0,5 mg/dl). Adicionalmente se ha descrito que después de 9 a 11 días después de la primera, segunda y tercera aplicación se presenta un cambio de 40,5 mg/100ml en los niveles de creatinina sérica comparada con los niveles basales siendo las incidencias de 0,6%, 0,3% y 0,7% en cada caso; estos niveles de creatinina se normalizaron después de 8 a 12 meses de tratamiento aproximadamente(30, 31).

En los casos de eventos adversos cardíacos se reportó que de un grupo de 50 pacientes quienes recibieron ácido zoledrónico presentarón fibrilación auricular grave (1,3% de los casos) en comparación el grupo placebo (n= 20 con un 0,5 % de casos) ($p < 0,001$), se ha descrito que este bifosfonato puede modificar la conducción cardíaca a nivel auricular mediante la modificación de la homeostasis de los electrolitos a nivel intracelular y puede modificar los efectos proinflamatorios, profibrótico y anti-angiogénicos(29, 32).

Por otro lado, para los pacientes tratados se ha documentado un incremento en un 0,6% aproximadamente de casos de eventos adversos oculares inflamatorios relacionados principalmente con conjuntivitis y uveítis los cuales se presentan dentro de los 15 primeros días después de la infusión de la medicación; para los casos de inflamación orbital lo cual es un evento adverso de baja incidencia se ha llegado a reportar que puede ocurrir dentro de los 6 días posteriores a la aplicación del ácido zoledrónico en donde los síntomas en los casos reportados se han visto que iniciaron en los 3 primeros días en donde los signos descritos comúnmente son edema de párpado (93% casos), hiperemia conjuntival y quemosis (79% de los casos), déficit de motilidad y proptosis (57% y 50% en cada caso); el síntoma más común en todos los casos es el dolor, seguido de visión borrosa o la diplopía (cerca del 43% de los casos) (33, 34). De la misma forma en menor proporción se han

reportado que dentro de los 9 a 11 días post-infusión se han presentado en el 0,2% de los pacientes casos de hipocalcemia con niveles menores de 7,5 mg/dl los cuales fueron transitorios y asintomáticos(32).

Los eventos de hipocalcemia, también son documentados tras el uso de esta medicación, y en la mayoría de casos esta asociada con el aumento de los niveles de la hormona paratiroidea, insuficiencia renal e insuficiencia de vitamina D, son sintomáticos y pueden presentarse a los pocos días de la infusión del fármaco en alrededor del 2,3% de los pacientes pueden presentar el evento adverso con niveles de calcio menores de 2,075 mmol / L entre los 9 a 11 dìas, los casos reportados han sido transitorios(35). De la misma forma se han reportado casos de fracturas atípicas de diáfisis femoral, los cuales son raras en los pacientes, lo cual podría indicar que este tipo de eventos se relacionarían mas con características de cada sujeto (tales como factores genéticos, tener diabetes mellitus, tratamiento con corticoesteroides, tener diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune tipo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc) más con no la medicación(36, 37).

2.3.2 Ácido ibandrónico

El ácido ibandrónico (3 mg) es el segundo bifosfonato intravenoso disponible en el mercado actualmente, se emplea de forma trimestral cuyo mecanismo de acción al igual que los bifosfonatos nitrogenados (los cuales incluyen al alendronato, pamidronato, risedronato, y ácido zoledrónico) en general es actuar de forma específica sobre el tejido óseo inhibiendo la actividad osteoclástica sin influir directamente en la formación ósea(21, 38).

Según lo publicado por Black y et en el año 2016 para los casos de sujetos con fracturas vertebrales y no vertebrales tras el tratamiento con ácido ibandrónico ha demostrado que hay una reducción significativa en el 62% de los casos de fracturas vertebrales con un tiempo de tratamiento de 3 años; pero en el caso de las facturas no vertebrales la evidencia muestra que no hay cambios significativos por lo que el medicamento no se recomienda para ser utilizado en los casos de fracturas no vertebrales(39, 40).

En los diferentes estudios clínicos en los que se compara la eficacia y tolerabilidad del ácido ibandrónico IV comparado con el tratamiento oral en 1117 sujetos muestra que el medicamento puede llegar a incrementar la DMO en columna lumbar de un 6,3 % después de 2 años de tratamiento siendo este el mayor incremento observado en la DMO, por otro lado en fémur proximal (que incluye cadera, cuello femoral y trocánter se mostró un aumento de la DMO cuando fue comparado con el grupo que recibió el tratamiento oral en un 3% aproximadamente ($p < 0,001$)(39). Resultados similares reveló el metaánalisis de Hou y et en el que indicó que la DMO de columna

lumbar mejoró de forma significativa en un 5,22%, p <0,0001, IC95% [4,37; 6,07], así mismo para el caso de la cadera total se encontró que el aumento de la DMO fue en 2,63%, p <0,0001, IC del 95% [2,07, 3,20](41, 42).

El estudio DIVA, publicado en el año 2011 (n= 1395), mostró que de forma considerable se presentó un aumento en la DMO en columna lumbar después de 5 años de tratamiento con respecto a los niveles basales (en un 8,1%), al igual que a nivel de cadera con un aumento en un 2,8%, en cuello femoral en un 3,0%; estos valores se mantuvieron después del primer año de tratamiento(43).

Al igual que la mayoría de bifosfonatos el perfil de seguridad descrito indica que en aproximadamente el 20% de los pacientes después de 3 días de la aplicación de la medicación pueden llegar a presentar síntomas gripales (4,1%), así como reacciones musculoesqueléticas consistentes en mialgias y artralgias (3,6%) y los casos de dispepsia (3,1%) el cual se presentaba después de cada aplicación durante el primer año de tratamiento (44). Los eventos relacionados con osteonecrosis de mandibula y eventos cardíacos no son muy comunes de presentarse con el uso de la medicación(45). Por otro lado se han reportado algunos casos de reacciones cutáneas adversas después de 48 a 96 horas de aplicación, consistentes en lesiones cutáneas eritematosas y edematosas; estas reacciones solo se han reportado en series de caso o reporte de un caso por lo que no son bien conocidas y pueden ser mal diagnósticadas ya que no siempre se pueden asociar al fármaco(46).

Para los eventos adversos relacionados con la función renal se ha documentado en diferentes estudios controlados con ibandronato intravenoso una baja tasa de incidencia de eventos adversos renales de aproximadamente del 2,5 % al 5,6 % de los casos, estos resultados se evidenciaron tras la administración del medicamento después de 15 a 30 minutos de forma intravenosa(40, 47).

2.3.3 Calcio y vitamina D

En los protocolos de manejo habituales para la osteoporosis postmenopaúsica, se utiliza la terapia antiresortiva en combinación con calcio mas vitamina D, la ingesta sugerida es de 1200 mg y 800 UI respectivamente. Existen estudios que prueban la eficacia del consumo de calcio más vitamina D sobre la mejoría de la densidad mineral ósea, en los que se encontró una pequeña pero significativa mejoría de las DMO en cadera en pacientes postmenopaúsicas sanas, pero no encontraron efectos en la disminución del riesgo de fracturas(48). Por otro lado, en el metaánalisis realizado en el 2007 por Tang y et reveló una reducción de cerca del 12% en todo tipo de fracturas (RR = 0.88, IC 95% 0,83-0,95; p = 0,0004), lo cual

estaba asociado a la tasa de cumplimiento del calcio y la vitamina D (p <0,0001) así mismo en los ensayos donde se evaluaron los resultados de las DMO los resultados finales del tratamiento se asociaron con una reducción en la pérdida de la DMO en cadera del 0.54%(IC 95% 0,35-0,73; p <0.0001) y en columna vertebral del 1.19 % (IC 95% 0,76-1,61%; p <0,0001), en general lo que se observó es que los mejores resultados del tratamiento fueron en el grupo de sujeto con dosis de 1200 mg o más de calcio y vitamina D de 800 UI o más(19).

En contraste, en el estudio realizado en 2016 por Vargas y et sobre la efectividad en la prevención de fractura de cadera del alendronato más calcio y vitamina D, comparado con calcio y vitamina en el grupo control, encontraron que la efectividad del grupo que recibió alendronato fue del 98,9% y el del grupo control fue del 99,01%, con una incidencia de fracturas del 1,08% y del 0,9% respectivamente; por tanto, no se encontraron diferencias significativas en los grupos evaluados(49). Por esta razón la evidencia apoya el uso del calcio o del calcio en combinación con la suplementación con vitamina D en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas de 50 años o más.

3. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Los bifosfonatos endovenosos ácido zoledrónico y ácido ibandrónico usados para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica, tienen diferencias en su efectividad en la población colombiana de las ciudades de Bogotá y Medellín pertenecientes a la IPS Helpharma, que recibió tratamiento por un período de 2 a 4 años.

3.2 HIPÓTESIS NULA

La efectividad del ácido zoledrónico y el ácido ibandrónico son iguales, para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica en la población colombiana de las ciudades de Bogotá y Medelín pertenecientes a la IPS Helpharma, que recibió tratamiento por un período de 2 a 4 años.

3.3 HIPÓTESIS ALTERNA

La efectividad del ácido zoledrónico y el ácido ibandrónico son diferentes, para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica en la población colombiana de las ciudades de Bogotá y Medellín pertenecientes a la IPS Helpharma, que recibió tratamiento por un período de 2 a 4 años.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad del ácido zoledrónico comparado con el ácido ibandrónico, para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica en las poblaciones de Medellín y Bogotá pertenecientes a la IPS Helpharma quienes recibieron tratamiento por un período de 2 a 4 años.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar las variables demográficas de la población que recibió ácido zoledrónico o ácido ibandrónico por un período de 2 a 4 años.

2. Comparar la probabilidad de disminución del riesgo de fractura (por FRAX) en pacientes que recibieron ácido zoledrónico o ácido ibandrónico por un período de 2 a 4 años.

3. Establecer las diferencias en la DMO (por T-score) en el grupo de pacientes que recibieron ácido zoledrónico o ácido ibandrónico por un período de 2 a 4 años.

4. Comparar la incidencia de fracturas en el grupo de pacientes que recibieron ácido zoledrónico o ácido ibandrónico por un período de 2 a 4 años.

5. Describir los eventos adversos presentados al tratamiento con ácido zoledrónico o ácido ibandrónico que fueron reportados en un período de 2 a 4 años

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio con enfoque metodológico cuantitativo, en el cual se evaluaron parámetros de efectividad en su mayoría conformados por variables cuantitativas, también tiene un componente descriptivo que abarca las caraterísticas sociodemográficas de la muestra y los principales eventos adversos.

5.2 TIPO DE ESTUDIO Y DIAGRAMA

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva que tomó como el grupo expuesto los pacientes que recibieron ácido ibandrónico y como no expuesto al grupo tratado con ácido zoledrónico. Esta población fue tratada por un período de 2 a 4 años; a ambas poblaciones se les tomaron las pruebas diagnósticas (ej: densitometría ósea, niveles de creatinina, etc) al inicio del tratamiento y a los 2 o 4 años según la indicación médica como parte del seguimiento de la evolución del tratamiento. Gráfico 1.

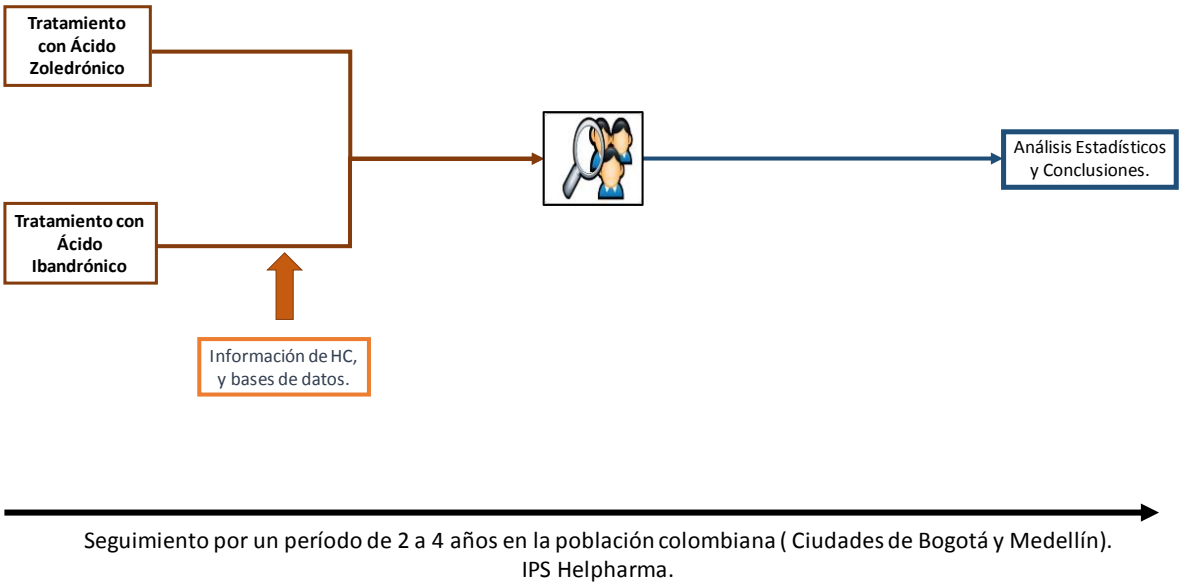


Gráfico 1. Esquema del diseño del proyecto de investigación

5.3 POBLACIÓN

Mujeres con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica que recibieron tratamiento en un período de 2 a 4 años con ácido zoledrónico o ácido ibandrónico en la IPS Helpharma en las ciudades de Bogotá y Medellín.

- **Población Diana:** Mujeres con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica que recibieron tratamiento con ácido zoledrónico o ácido ibandrónico.

- **Población Accesible:** Mujeres con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica que recibieron tratamiento con ácido zoledrónico o ácido ibandrónico en IPS Helpharma en las ciudades de Bogotá y Medellín.

- **Población Elegible:** Es la población accesible que cumplió con los criterios de selección previamente definidos para este estudio; para la población que recibió ácido zoledrónico fue de 221 pacientes y ácido ibandrónico fue de 56 pacientes.

5.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1.1 Criterios de inclusión cohorte expuesta

1. Mujeres con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica en edades entre 50 a 90 años en el momento de la selección.

2. Puntaje de T-score de la DMO ≤ - 2.5 en cuello femoral (cadera) o columna lumbar.

3. Tratamiento con ácido ibandrónico en un período de 2 a 4 años.

4. Adherencia al tratamiento con ácido ibandrónico por un período de 2 a 4 años.

5. Para el cálculo del FRAX, se admitieron aquellos sujetos a quienes se les reportaron en la historia clínica la medición de la DMO de cuello femoral.

5.3.1.2 Criterios de exclusión cohorte expuesta

1. Tratamiento previo con un bifosfonato intravenoso.

2. Osteoporosis secundaria o inducida por glucocorticoides.

5.3.1.3 Criterios de inclusión cohorte no expuesta

1. Mujeres con diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica en edades entre 50 a 90 años en el momento de la selección.

2. Puntaje de T-score de la DMO ≤ - 2.5 en cuello femoral (cadera) o columna lumbar.

3. Tratamiento con ácido zoledrónico en un período mínimo de 2 a 4 años.

4. Adherencia al tratamiento con ácido zoledrónico por un período mínimo de 2 a 4 años.

5. Para el cálculo del FRAX, se admitieron aquellos sujetos a quienes se les reportaron en la historia clínica la medición de la DMO de cuello femoral.

5.3.1.4 Criterios de exclusión cohorte no expuesta

1. Tratamiento previo con un bifosfonato intravenoso.

2. Osteoporosis secundaria o inducida por glucocorticoides.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

En el presente estudio el tamaño de la muestra calculado se realizó con una confianza del 95% y una potencia del 80%; la razón de no expuesto / expuesto fue 4/1 El tamaño de la muestra fue de 56 pacientes en el grupo de expuestos y 221 en el grupo de no expuestos, para una muestra total de 277 sujetos. Se realizó un muestreo aleatorio estratificado con afijación proporcional con 2 estratos conformados por las ciudades de Bogotá (99 pacientes) y Medellín (178); para el calculo del tamaño de la muestra se tomó como referencia en el grupo expuesto el meta-análisis que integra los estudios (DIVA y MOBILE) que reporta una incidencia de fracturas del 14,07% y para el grupo no expuesto el estudio base fue el de Black y et el cual mostró una incidencia de fractura vertebral del 30%(39, 50).

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables

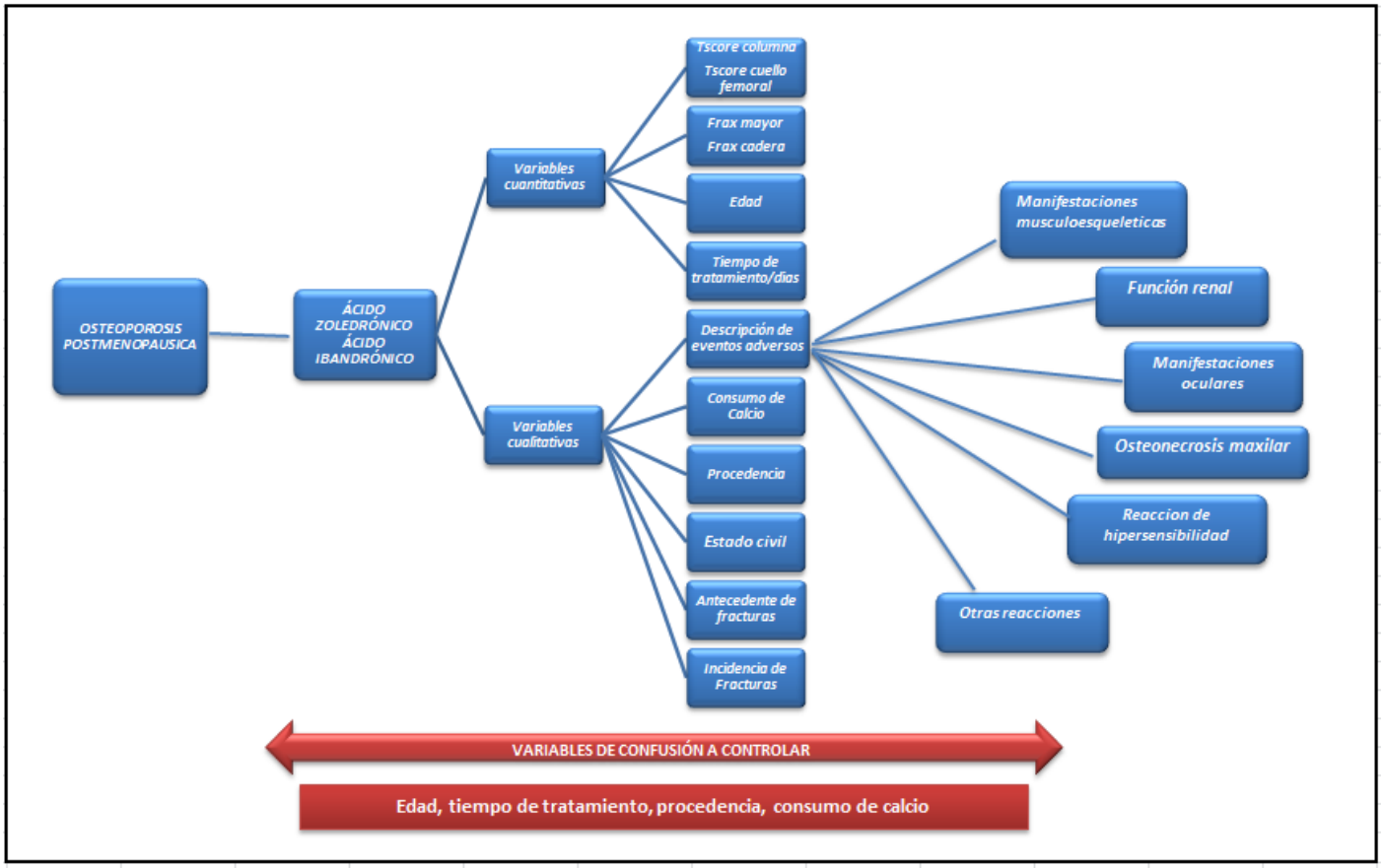


Gráfico 2. Diagrama de variables

5.5.2 Tabla de variables.

Tabla 1. Tabla de operacionalización de variables

Número del factor	Nombre	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable	Relación de variable
1	**Características demográficas**	Características generales de la población evaluada.	**Procedencia** **0:** Bogotá **1:** Medellín	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Estado civil **0:** Soltero **1:** Casado **2:** Unión libre **3:** Separado **4:** Viudo	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Fractura previa **0:** No **1:** Si	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Edad	Númerica	Cuantitativa	**Independiente**
2	**Riesgo de Fractura**	FRAX ofrece un cálculo inmediato de la probabilidad, a 10 años, de fractura severa o fractura de cadera sola, con o sin la medición de la DMO del cuello del fémur.	Riesgo de fractura mayor osteoporótica (%) Riesgo de fractura de cadera (%)	Continua	Cuantitativa	**Dependiente**
3	**Densitometría ósea**	La OMS para el diagnóstico de la osteoporosis se basa en la clasificación del T-score o desviaciones estándar respecto al punto de referencia que es la población femenina adulta joven.	**T-score**: Cadera –fémur. **T-score**: Columna	Continua	Cuantitativa	**Independiente**

Número del factor	Nombre	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable	Relación de variable
4	**Incidencia de fracturas**	Fracturas por fragilidad que se presentaron durante el tiempo de estudio de ambos grupos terapéuticos.	**0:** No fracturas **1**: Fractura de cadera **2**: Fractura de húmero proximal **3**: Fractura de columna **4**: Fractura de muñeca	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
5	**Eventos adversos**	Resultado no deseado, no intencional, que se presenta a pesar del cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial.	**Alteración de la función renal** (Niveles de creatinina) **0:** < 0,90 mg/dl **1:** > 0,90 mg/dl **9:** No registro	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Manifestaciones oculares **0:** Ninguna **1:** Eritema y dolor ocular **2:** Dolor y edema ocular **3:** Eritema, dolor y edema ocular **9**: No registro	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Manifestaciones musculesqueléticas **0:** Ninguno **1:** Dolor muscular y articular **2:** Dolor articular **3:** Dolor muscular **9**: No registro	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Osteonecrosis de mandíbula **0**: No **1**: Si **9**: No registro	Nominal	Cualitativa	**Independiente**

Número del factor	Nombre	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable	Relación de variable
5	**Eventos adversos**	Resultado no deseado, no intencional, que se presenta a pesar del cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial.	**Reacciones de hipersensibilidad** **0:** Ninguna **1:** Erupciones cutáneas **2:** Edema **3:** Erupciones cutáneas y edema **9**: No registro	Nominal	Cualitativa	**Independiente**
			Otras reacciones **0:** Ninguna **1:** Cefalea **2:** Dolor abdominal **3:** Fiebre **4:** Mareo **5:** Náuseas o vómito **6**: Cefalea, náuseas y vómito 9: No registro	Nominal	Cualitativa	**Independiente**

Fuente: Elaboración propia.

5.5.3 Variables de confusión

Tabla 2. Variables de confusión

Número de la Variable	Nombre	Definición Conceptual	Escala Operativa	Escala de Medición	Tipo de Variable	Relación de variable
1	**Edad**	Edad en años cumplidos del paciente al inicio de tratamiento.	Edad en años	Númerica	Cuantitativa	**Confusión**
2	**Localización geográfica**	Ciudad de residencia del paciente.	**0**: Bogotá **1**: Medellín	Nominal	Cualitativa	**Confusión**
3	**Consumo de calcio**	Consumo de calcio durante el tiempo de tratamiento.	**0**: No consumo **1**: Si consumo	Nominal	Cualitativa	**Confusión**
4	**Tiempo de tratamiento**	Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de segunda medición de densitometría ósea, este debe estar en el rango entre 2 a 4 años.	Tiempo de tratamiento expresado en días	Continua	Cuantitativa	**Confusión**

Fuente: Elaboración propia.

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

5.6.1 Fuentes de información

Se tomó como fuente de información secundaria la base de datos y las historias clínicas de la IPS Helpharma en las ciudades de Bogotá y Medellín de las cuales se recopiló la información de los sujetos tratados con ácido ibandrónico y ácido zoledrónico, por un período de 2 a 4 años.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Se construyó un instrumento de recolección de la información, el cual contiene todas las variables que fueron evaluadas en el estudio. Adicionalmente, para el cálculo del FRAX, se empleó la herramienta diseñada por la OMS y el centro de enfermedades metabólica de la Universidad de Sheffield, Inglaterra(13). Anexos 1 y 2.

5.6.3 Proceso de obtención de la información

Para tener acceso a la base de datos y los registros de historias clínicas en las ciudades Medellín y Bogotá, se solicitó autorización a la IPS Helpharma; exclusivamente los investigadores tuvieron accesos al sistema de datos. Anexo 3.

Inicialmente se obtuvo un consolidado nacional de pacientes que recibieron tratamiento con ácido ibandrónico y ácido zoledrónico desde el año 2010 a 2016, se filtró el archivo para obtener una población que cumpliera con los criterios de inclusión planteados para el estudio; con este dato se realizó muestreo aleatorio estratificado de acuerdo con la procedencia del paciente.

Para la recolección de la información se diseñó una herramienta en excel con todas las variables y su codificación; los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y los programas de vigilancia de la IPS Helpharma.

Una vez completo el proceso de recolección de la base de datos, esta fue exportada al software estadístico SPSS versión 24 para su procesamiento. La licencia de este programa fue dada a la Universidad del Rosario.

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

La calidad de los datos fue protegida controlando los posibles sesgos y errores que se pudieron presentar durante el desarrollo del estudio.

Tabla 3. Errores y sesgos

	Tipo	Descripción	Forma de Control
Sesgo	Información	Seleccionar pacientes que no han completado el tratamiento mínimo requerido por el estudio (2 años).	La selección de los sujetos es aquellos que como mínimo recibieron tratamiento por un período de 2 años, esto se revisó de forma exhaustiva en la base de datos y se confirmó con la historia clínica.

	Tipo	Descripción	Forma de Control
Sesgo	Clasificación (Información)	Datos incompletos en la base de datos de trabajo.	Se recolectó la información de la base de datos de la IPS Helpharma.
Sesgo	Confusión	En el presente estudio las variables a controlar son la edad, localización geográfica, tiempo de tratamiento, y el consumo de calcio.	Análisis estratificado.

Fuente: Elaboración propia.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud(51), esta investigación se clasifica en la categoría de investigación con riesgo mínimo ya que se tomaron como referencia los datos de forma retrospectiva de fuentes de información secundaria y no se realizó ningún tipo de intervención en el sujeto.

El diseño del estudio fue efectuado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales consignadas en la Declaración de Helsinki(52), en la que se tuvieron en cuenta los tres principios éticos básicos relacionados con la investigación en sujetos humanos.

En primer lugar, el respeto por las personas, el cual incluye la autonomía de cualquier individuo y la protección de personas con autonomía disminuida, en este caso todos los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En segundo lugar, el principio de beneficencia, el cual buscó fue llevar al máximo los posibles beneficios y reducir al mínimo los riesgos. Para esta investigación el sujeto participante no tuvo ningún beneficio económico y tampoco ningún riesgo ya que no se realizó ningún tratamiento de intervención. Por último, el tercer principio ético, el de justicia, de tal forma que el conocimiento que se obtenga de esta investigación aportará al avance en el tratamiento de pacientes diagnosticados con osteoporosis postmenopáusica.

En la presente investigación la información recolectada y los resultados obtenidos de los sujetos participantes fue manejada de forma confidencial y su divulgación será únicamente en forma grupal y con fines científicos. Previamente el proyecto fue presentado al Comité de Ética de la Universidad CES quien emitió su carta de aprobación para la realización del proyecto. Anexo 5.

7. RESULTADOS

De la muestra total del estudio de 277 pacientes, se incluyeron 56 pacientes tratados con ácido ibandrónico y 221 tratados con ácido zoledrónico, para la ciudad de Bogotá se incluyeron 99 sujetos (35,7%) y Medellín 178 (64,3%); en ambos grupos más del 50% de la población estaba casada, el porcentaje de la población con estado civil separado y viudo en ambos grupos fue similar. La edad mediana fue 68 y 69 años para ácido ibandrónico y ácido zoledrónico respectivamente. Gráfico 3. El antecedente de fractura previa fue mayor en el grupo expuesto (ácido ibandrónico) que en el no expuesto (ácido zoledrónico) en un 11 %. Tabla 4.

Se empleó la prueba de Ji cuadrado para dos muestras independientes, en el caso de las variables cualitativas procedencia y estado civil las cuales no presentaron diferencias significativas entre los grupos evaluados p>0,05; mientras que en la variable fractura previa se observó diferencias significativas entre grupos con una relación 4:1 (ácido ibandrónico: ácido zoledrónico), en los pacientes que recibieron ácido ibandrónico el antecedente de fracturas osteoporóticas fue mayor p<0,05. Para la variable edad no se encontraron diferencias en las medianas de los grupos evaluados mediante la prueba U de Mann Withney p>0,05. Tabla 4.

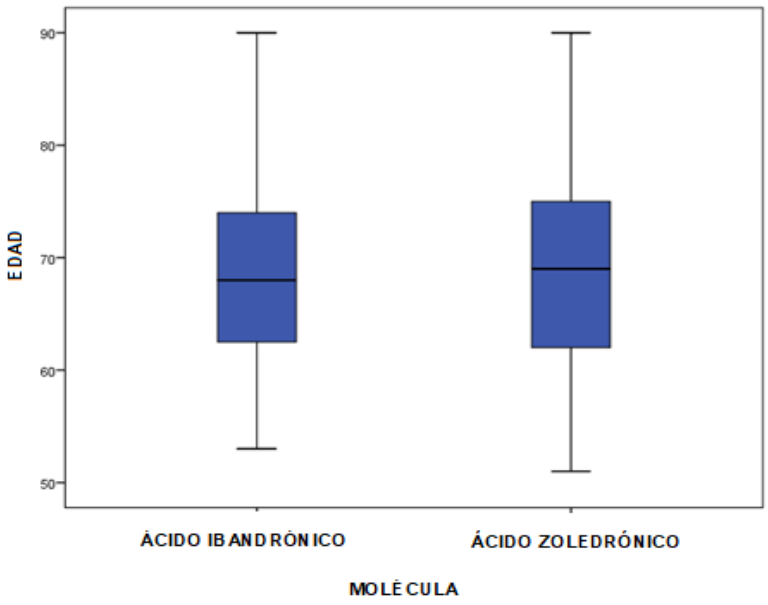


Gráfico 3. Variable demográfica edad por grupo de tratamiento

Tabla 4. Comparación de variables demográficas

	Molécula				
	Ácido ibandrónico n= 56	**Ácido zoledrónico n= 221**	**p**	**RR**	**IC 95%**
Variables demográficas[1]					
Procedencia					
Bogotá	14 (25%)	85 (38,5%)	0,060	-----	(1,0 – 1,4)
Medellín	42 (75%)	136 (61,5%)			
Estado civil[2]					
Soltero	10 (17,9%)	25 (11,3%)	0,187	-----	(0,8 – 3,0)
Casado	35 (62,5%)	118 (53,4%)			
Unión libre	1 (1,8%)	11 (5%)			
Separado	5 (8,9%)	34 (15,4%)			
Viudo	5 (8,9%)	33 (14,9%)			
Fractura previa[1]					
No	43 (76,8%)	194 (87,8%)	0,036	1,9	(1,0 – 3,4)
Si	13 (23,2%)	27 (12,2%)			
Edad[3]					
Mediana	68	69	0,846	-----	-----
Percentil 25	63	62			
Percentil 75	74	75			
Mínimo	53	51			
Máximo	90	90			
RIC[4]	11	13			

1. Para la comparación de diferencias de proporciones se empleó un test de Ji cuadrado de independencia, donde una p< 0,05 fue significativo. **2.** Se creó una variable dicotómica para el cálculo del test de Ji cuadrado de independencia, donde una p< 0,05 fue significativo. Las categorías empleadas fueron soltero y con algún tipo de compromiso (casado, unión libre, separado y viudo). **3.** Se empleó la prueba de la U Mann Whitney para comparar diferencias de medianas para muestras independientes, donde una p< 0,05 fue significativo. **4.** RIC: Rango intercuartílico.
Fuente: Elaboración propia.

Dentro de las variables clínicas evaluadas, en el grupo tratado con ácido ibandrónico; la mediana inicial para FRAX mayor fue 5,4 % y final de 4,9 %; para las pacientes que recibieron ácido zoledrónico, la mediana inicial fue de 5,3 % y final de 5,0 %; los porcentajes de ganancia entre las dos mediciones fueron del 0,5% y 0,3% respectivamente. Por otro lado, se encontró que en el índice de FRAX cadera, la ganacia en ambos grupos evaluados fue del 0,1%, la mediana al inicio del tratamiento fue de 1,6% para el grupo tratado con ácido Ibandrónico y 1,7% para el que recibió ácido zoledrónico, la segunda medición en ambos grupos fue de 1,5% y 1,6% en cada grupo. Con respecto al análisis bivariado se empleó la prueba de Wilcoxon donde se comparó la diferencia de medianas entre las mediciones reportadas al inicio del tratamiento así como al tercer y cuarto año de tratamiento de acuerdo al criterio médico; se encontró que para el FRAX mayor y de cadera en el grupo tratado con ácido ibandrónico no se encontraron diferencias significativas entre las dos mediciones p>0,05; mientras que en el grupo que recibió tratamiento con ácido zoledrónico se observaron diferencias estadísticamente significativas p <0,001. Se practicó la prueba U de Mann Whitney con el fin de determinar diferencias en las efectividades entre los dos grupos evaluados encontrando que no existieron diferencias estadísticamente significativas para los parámetros de FRAX mayor y FRAX cadera p>0,05. Tabla 5.

Tabla 5. Comparación de FRAX

	Àcido ibandrónico	p[1]	Àcido zoledrónico	p[1]	p[2]
Medición 1: FRAX mayor (%)					
Mediana	5,4	0,148	5,3	0,000	0,841
Percentil 25	3,1		3,5		
Percentil 75	6,6		7,6		
Mínimo	1,4		0,6		
Máximo	30,0		23,0		
RIC[3]	3,5		4,1		
Medición 2: FRAX mayor (%)					
Mediana	4,9		5,0		
Percentil 25	3,4		3,6		
Percentil 75	6,3		7,2		
Mínimo	1,6		0,4		
Máximo	20,0		17,0		
RIC[3]	2,9		3,6		
Medición 1: FRAX cadera (%)					
Mediana	1,6	0,133	1,7	0,000	0,882
Percentil 25	0,7		1,0		
Percentil 75	2,2		3,0		
Mínimo	0,2		0,1		
Máximo	13,0		15,0		
RIC[3]	1,5		2,0		
Medición 2: FRAX cadera (%)					
Mediana	1,5		1,6		
Percentil 25	0,8		0,9		
Percentil 75	2,0		2,6		
Mínimo	0,1		0,1		
Máximo	7,4		11,0		
RIC[3]	1,2		1,7		

1. Se empleó la prueba de Wilcoxon para comparar diferencias de medianas para dos muestras relacionadas, donde una p< 0,05 fue significativo. **2.** Se empleó la prueba de la U Mann Whitney para comparar diferencias de medianas para muestras dos muestras independientes, donde una p< 0,05 fue significativo, se tomó en cuenta el valor p de la medición ajustada por tiempo. **3.** RIC: Rango intercuartílico.
Fuente: elaboración propia.

Al realizar la evaluación de los parámetros de T-score lumbar y femoral se tuvieron en cuenta dos mediciones, una al inicio del tratamiento y una posterior al segundo, tercer o cuarto año de tratamiento de acuerdo con el criterio del especialista tratante. El T score lumbar inicial en el grupo tratado con ácido ibandrónico mostró un valor mínimo de -3,9 DE y un máximo de 0,1 DE, la segunda medición para este mismo grupo fue de mínimo -3,7 DE y máximo de 0,4 DE con una ganancia del 6%; así mismo, a nivel femoral el valor mínimo inicial fue de -3,8 DE y máximo de -0,5 DE con una segunda medición de -3,9 y -0,1 DE respectivamente y una ganancia del 1,5%. Los reportes de T-score lumbar en el grupo tratado con ácido zoledrónico mostraron unos valores mínimos y máximos del -5,4 DE y -0,1 DE en la primera medición con un reporte de control de -5,1 y 0,6 DE respectivamente para una ganacia al final del tratamiento del 11%; a nivel de cuello femoral el T-score inicial fue mínimo de -4,7 DE y máximo -0,5 DE, con un control de -4,5 y 0 DE, la ganacia fue del 5,4%. Tabla 6.

Al comparar las efectividades dentro de cada grupo de tratamiento, para las mediciones de T-score lumbar de ambos tratamientos, se practicó la prueba de Wilcoxon que mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos mediciones $p<0,001$; esta misma tendencia se observó al hacer el análisis entre ambos grupos de tratamiento mediante la prueba de U de Mann Whitney $p<0,05$. Los resultados de T-score femoral en el grupo tratado con ácido ibandrónico tenía distribución normal por lo cual el análisis estadístico se realizó por la prueba T-student para dos muestras relacionadas el cual mostró diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda medición; por otra parte, para el análisis de los resultados en el grupo que recibió ácido zoledrónico se practicó la prueba de Wilcoxon que indicó diferencias estadísticamente significativas en el grupo $p<0,001$. Los resultados de la prueba U de Mann Whitney mostraron que no hay diferencias estadísticamente significativas en las efectividades entre ambos grupos de tratamiento. Tabla 6.

Tabla 6. Comparación de DMO por T-score (lumbar y femoral). Parte 1

	Ácido ibandrónico	p[1]	Ácido zoledrónico	p[1]	p[2]
Distribución no normal					
Medición 1: T-score lumbar (DE)					
Mediana	-2,8	0,004	-2,8	0,000	0,037
Percentil 25	-3,2		-3,3		
Percentil 75	-2,6		-2,5		
Mínimo	-3,9		-5,4		
Máximo	0,1		-0,1		
RIC[3]	0,6		0,8		
Medición 2: T-score lumbar (DE)					
Mediana	-2,7		-2,5		
Percentil 25	-2,9		-3,0		
Percentil 75	-2,4		-2,0		
Mínimo	-3,7		-5,1		
Máximo	0,4		0,6		
RIC[3]	0,5		1,0		
Distribución normal					
Medición 1: T-score femoral (DE)					
Media	-2,1	0,000	N/A[4]	N/A	0,376
Desviación estándar	0,6		N/A[4]		
Mínimo	-3,8		N/A[4]		
Máximo	-0,5		N/A[4]		
Medición 2: T-score femoral (DE)					
Media	-2,0		N/A[4]	N/A	
Desviación estándar	0,7		N/A[4]		
Mínimo	-3,9		N/A[4]		
Máximo	-0,1		N/A[4]		

Tabla 6. Comparación de DMO por T-score (lumbar y femoral). Parte 2

	Ácido ibandrónico	p[1]	Ácido zoledrónico	p[1]	p[2]
Distribución no normal					
T-score femoral (DE)					
Medición 1: T-score femoral (DE)					
Mediana	N/A[5]	N/A	-2,4	0,000	0,376
Percentil 25	N/A[5]		-2,8		
Percentil 75	N/A[5]		-1,8		
Mínimo	N/A[5]		-4,7		
Máximo	N/A[5]		0,5		
RIC[3]	N/A[5]		1		
Medición 2: T-score femoral (DE)					
Mediana	N/A[5]	N/A	-2,2		
Percentil 25	N/A[5]		-2,7		
Percentil 75	N/A[5]		-1,6		
Mínimo	N/A[5]		-4,5		
Máximo	N/A[5]		0,0		
RIC[3]	N/A[5]		1,1		

1. Se empleó la prueba de Wilcoxon para comparar diferencias de medianas para dos muestras relacionadas, donde una p< 0,05 fue significativo. **2.** Se empleó la prueba de la U Mann Whitney para comparar diferencias de medianas para dos muestras independientes, donde una p< 0,05 fue significativo **3.** RIC: Rango intercuartílico. **4**. No aplica por distribución no normal, para las variables con distribución normal se empleó prueba de T-Student para comparar diferencias de medias para dos muestras relacionadas, donde una p< 0,05 fue significativo. **5.** No aplica por distribución normal se empleó la prueba de Wilcoxon para comparar diferencia de medianas entre dos muestras relacionadas, donde una p<0,05 es significativa. Fuente: Elaboración propia.

Durante el tratamiento de los 56 pacientes que recibieron ácido Ibandrónico, se reportó una fractura de muñeca (1,8%); y de los 277 pacientes en el grupo de ácido zoledrónico 3 personas presentaron fractura de columna (1,4%) y 2 personas fractura de tibia y peroné (0,9%). Las variables de incidencia de fractura fueron dicotomizadas en dos grupos (fracturados/no fracturados). Al comparar si existían diferencias entre los dos grupos evaluados en la incidencia de fracturas, se empleó la prueba de Ji cuadrado que no mostró diferencias significativas en la presencia de fracturas entre ambos grupos p >0,05. Tabla 7.

Tabla 7. Comparación incidencia de fracturas

	Molécula				
	Ácido ibandrónico n= 56	**Ácido zoledrónico n= 221**	**p**	**RR**	**IC 95%**
Incidencia de fracturas					
No Fracturas[1]	50 (89,3%)	174 (78,7%)	0,826	----	(0,09 – 6,62)
Fractura de columna	0 (0,0%)	3 (1,4%)			
Fractura de muñeca	1 (1,8%)	0 (0,0%)			
Fractura de tibia o peroné	0 (0,0%)	2 (0,9%)			
No registro[2]	5 (8,9%)	42 (19%)			

1. Para el cálculo del valor **p**, **RR** e **IC 95%** las variables fueron dicotomizadas en donde la categoría de referencia fue el no presentar fracturas vs fracturas. Se empleó el test de Ji cuadrado de independencia, donde una p< 0,05 fue significativo. **2.** En la historia clínica no se encontró registro alguno sobre la variable.
Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, de los eventos adversos evaluados en el tiempo del tratamiento se observó que los pacientes tratados con ácido zoledrónico tuvieron en mayor proporción manifestaciones musculoesqueléticas como dolor muscular y articular en el (12,2%) respecto al grupo de ácido ibandrónico (3,6%), 3 pacientes que recibieron ácido zoledrónico presentaron reacción de hipersensibilidad dado por erupciones cutáneas (1,4%) y 1 paciente presentó eritema y dolor ocular (0,5%), estos síntomas no se observaron en el grupo de pacientes que recibió ácido ibandrónico. Otras reacciones descritas con menos frecuencia con los tratamientos fueron cefalea, dolor abdominal, fiebre, náuseas o vómito las cuales se presentaron solas o combinadas en mayor proporción en el grupo de pacientes tratados con ácido zoledrónico; así mismo en ninguno de los dos grupos se registraron casos de osteonecrosis de maxilar en el tiempo de tratamiento. En ambos grupos al finalizar el tratamiento los niveles de creatinina se mantuvieron en rangos normales en mas del 80% de la población; en el grupo que recibió ácido ibandrónico 10 personas (17,9%) presentaron niveles superiores al rango de referencia y 34 personas (15,4%) en el grupo que recibió ácido zoledrónico. Tabla 8.

Tabla 8. Eventos adversos post-tratamiento

	Molécula	
	Ácido ibandrónico n= 56	**Ácido zoledrónico n= 221**
Eventos adversos al tratamiento		
Manifestaciones musculoesqueléticas		
Ninguna	47 (83,9%)	142 (64,2%)
Dolor muscular y articular	2 (3,6%)	27 (12,2%)
Dolor articular	1 (1,8%)	3 (1,4%)
Dolor muscular	0(0,0%)	7 (3,2%)
No registro[1]	6 (10,7%)	42 (19,0%)
Reacción de hipersensibilidad		
Ninguna	50(89,3%)	176(79,6%)
Erupciones cutáneas	0 (0,0%)	3(1,4%)
No registro[1]	6 (10,7%)	42 (19%))
Manifestaciones oculares		
Ninguna	50 (89,3%)	179 (81%)
Eritema y dolor ocular	0 (0,0%)	1 (0,5%)
No registro[1]	6 (10,7%)	41 (18,5%)
Otras reacciones		
Ninguna	45 (80,4%)	143 (64,7%)
Cefalea	2 (3,6%)	16 (7,2%)
Dolor abdominal	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Fiebre	1 (1,8%)	13 (5,9%)
Mareo	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Náuseas o vómito	1(1,8%)	1 (0,5%)
Cefalea, náuseas y vómito	1(1,8%)	4 (1,8%)
ONM[2]		
No	46 (82,1%)	171 (77,4%)
No registro[1]	10 (17,9%)	50 (22,6%)
Medición 1: Niveles de creatinina		
< 0,90 mg /dl	50 (89,3%)	195 (88,2%)
> 0,90 mg/dl	6 (10,7%)	24 (10,9%)
No registro[1]	0 (0,0%)	2 (0,9%)
Medición 2: Niveles de creatinina		
< 0,90 mg /dl	46 (82,1%)	185 (83,7%)
> 0,90 mg/dl	10 (17,9%)	34 (15,4%)
No registro[1]	0 (0,0%)	2 (0,9%)

1. En la historia clínica no se encontró registro alguno sobre la variable.

2. Osteonecrosis de mandíbula.

Fuente: Elaboración propia.

En el estudio se realizó un análisis estratificado para determinar confusión dada por las variables edad, tiempo de tratamiento en días, consumo de calcio y procedencia, encontrando que solo la procedencia puede ser una variable de confusión en la probabilidad de presentar fractura de cadera u osteoporótica mayor a 10 años $p<0,05$; las demás variables evaluadas no mostraron significancia estadística y por ende no confusión.

8. DISCUSIÓN

La ganancia en los niveles de T-score tanto a nivel lumbar y femoral mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la medición basal y la medición posterior dentro de cada grupo de tratamiento, evidenciando diferencias en cuanto al porcentaje de ganancia por molécula a nivel lumbar y femoral, el ácido ibandrónico mostró mejores resultados a nivel lumbar que femoral (6% vs 1,5%), lo cual es muy similar a los resultados publicados en la literatura (6,3%) en columna después de 2 a 4 años de tratamiento(36); en el caso de T-score femoral se observó también un aumento de la densidad mineral ósea pero en menor proporción (1,5%), lo cual contrastado con los reportes de la literatura es inferior (2,63%; 3%) (39, 41). El ácido zoledrónico al igual mostró recuperación en columna lumbar del 11%, dicha ganancia a nivel lumbar es superior en un 5% comparado con el estudio HORIZON de referencia y a nivel femoral los resultados son comparables entre nuestro estudio con lo reportado en la literatura (5,4% vs 5,02%) (9, 24).

Al comparar las efectividades en T-score lumbar y femoral entre ambos grupos de tratamiento no encontramos diferencias estadísticamente significativas, pero se encontraron diferencias dentro de cada grupo de tratamiento.

La probabilidad de fractura osteporótica mayor a 10 años mostró mayor disminución en el grupo tratado con ácido zoledrónico comparado con el que recibió ácido ibandrónico del 0,5% y del 0,3% respectivamente, a nivel de FRAX cadera en ambos grupos se obtuvo una ganancia del 0,1%. Al comparar las efectividades para ambas mediciones dentro del grupo tratado con ácido zoledrónico se encontraron diferencias significativas, en contraste en los pacientes tratados con ácido ibandrónico se evidenciaron diferencias signficativas lo que podría explicarse por un menor tamaño de la muestra en este grupo comparado con el no expuesto relación 4:1. Al comparar las efectividades entre grupos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, por tanto aunque el grupo tratado con ácido zoledrónico mostró ser efectivo dentro del grupo para la disminución del riesgo de fractura, no podemos recomendar uno u otro tratamiento. La OMS establece dos puntos de corte en el riesgo de fractura para indicar el inicio del tratamiento con bifosfonatos que son FRAX Mayor > 20% y para FRAX cadera > 3%(15), pero, en la practica clínica habitual no siempre se tienen en cuenta y la decisión esta ligada al criterio médico y a la clínica del paciente.

La incidencia de fractura vertebral fue del 1,4% en el grupo que recibió ácido zoledrónico y 0% para ácido ibandrónico, en el caso de las fracturas no vertebrales la incidencia fue del 0,9% en el grupo no expuesto y 1,8% en el expuesto; estos resultados son inferiores comparados con los reportados en la literatura con los

estudios de Chao, Cole y et que reportaron que el grupo que recibió ácido zoledrónico mostró una reducción significativamente mayor 8,7 % y 8,0 % en las fracturas no vertebrales comparadas con las vertebrales,(22, 23), el estudio de Black y et mostró una reducción significativa para fracturas vertebrales, en el caso de la reducción en las fracturas no vertebrales no existieron diferencias significativas para el ácido ibandrónico después de 3 años de tratamiento, lo cual es comparable con los resultados obtenidos en nuestro estudio(39, 40).

En cuanto a las reacciones adversas reportadas post infusión se presentaron en mayor frecuencia mialgias y artralgias (12,2%) en ambos grupos de tratamiento, pero fue superior en el grupo tratado con ácido zoledrónico en un 8,6%, seguido por fiebre en el 5,9% de los casos y cefalea (7,2%), se reportó un caso de evento ocular inflamatorio dado por eritema y dolor ocular (0,5%), estos resultados son diferentes a los reportados en la literatura para los eventos mialgias, artralgia (9,5%) y fiebre (16,1%) y fueron similares para los casos de cefalea y manifestaciones oculares(27, 28). En el grupo que recibió ácido ibandrónico en los resultados del presente estudio comparado con la literatura no hay diferencias con respecto a la proporción de mialgias y artralgias; los casos de cefalea, náuseas y vómito al igual que en la literatura se presentaron en bajas proporciones (44).

La procedencia se evaluó de acuerdo a la ciudad donde fue atendido el paciente Bogotá o Medellín, se evidenció confusión en las variables FRAX mayor y FRAX cadera en los pacientes de la ciudad de Bogotá, mostrando diferencias significativas, lo cual podría ser explicado por distintos estilos de vida, hábitos de alimentación, actividad física, consumo de tabaco y alcohol que puede variar de una región a otra; no se encontró en la literatura estudios que asocien la procedencia del paciente con el riesgo de fractura osteoporótica.

En cuanto a la comparación de efectividades entre las dos moléculas evaluadas no tenemos estudios de referencia en los cuales se comparen ambos tratamientos, los datos encontrados se comparan con placebo o con presentaciones vía oral.

Las limitaciones que se presentaron durante el desarrollo del estudio estuvieron relacionadas con:

1. El número de la muestra del estudio fue una limitante para la medición de la incidencia de fracturas respecto a la literatura.
2. Al recolectar la información de la variable de confusión consumo de calcio no se tuvo en cuenta el consumo/día y si había o no consumo de vitamina D.

9. CONCLUSIONES

El ácido ibandrónico obtuvo una mayor ganancia en T-score a nivel lumbar (6%) que femoral (1,5%), la probabilidad de disminución de riesgo de fractura osteoporótica a 10 años disminuyó en un 0,5% después de 2 a 4 años de tratamiento y el FRAX de cadera tuvo una ganancia de 0,1%. La incidencia de fracturas no vertebrales fue del 1,8% y no se reportaron fracturas vertebrales durante el tiempo de tratamiento; los eventos adversos evaluados en el estudio se presentaron en bajas proporciones.

El ácido zoledrónico mostró ganancia en T-score lumbar del 11% y femoral del 5,4% después de 2 a 4 años de tratamiento, el FRAX mayor disminuyó en un 0,3% y FRAX cadera en un 0,1% durante el tratamiento, la incidencia de fracturas vertebrales fué del 1,4% y las no vertebrales se presentaron en menos del 1%, los eventos adversos mas frecuentes durante el tratamiento fueron manifestaciones musculoesqueléticas, seguidos por reacciones de hipersensibilidad y un evento de dolor ocular.

Ambos medicamentos mostraron ser efectivos dentro de su grupo de tratamiento y no se evidenciaron diferencias en las efectividades entre grupos, por tanto, la decisión de la elección del tratamiento es del médico tratante y debe ser individual a cada paciente.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zanchetta, José, I.O.F. CdELdl. Osteoporosis: epidemiología,

costo e impacto en América Latina Noviembre 2012 [Nº 41: 50-56:[Available from: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes41/art_08.pdf.

2. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). Osteoporosis International. 2009;20(2):275-82.

3. DANE. Demografìa y población 2017 [Available from: https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion.

4. Ardila E. Epidemiology of osteoporosis in Colombia. Bone. 2001;29:297.

5. Carmona F. Osteoporosis en Santa Fe de Bogotá. 1999.

6. M M-T, Varsavsky M, MD AP. Osteoporosis. Definición.

Epidemiología. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010;2 (Supl 3): S5-S7.

7. International, Foundation O. FRAX Identificando personas con riesgo elevado

de fractura2009. Available from: https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX_report_09_es.pdf.

8. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(12):3318-25.

9. Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: The evidence of its therapeutic effect. Core evidence. 2009;4:13-23.

10. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;25(1):2.

11. M.J. GdTR, Sosa Henríquez M. Osteoporosis: definición, tendencia epidemiológica, avances en la fisiopatología y clí-nica 2014 [Available from: https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S030454121470811X?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS030454121470811X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=http:%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS030454121470811X.

12. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clinical Interventions in Aging. 2015;10:583-91.

13. Centre for Metabolic Bone Diseases UoS, UK. FRAX ® Fracture Risk Assessment Tool 2008 [Available from: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=28.

14. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. Current Opinion in Rheumatology. 2016;28(4):433-41.

15. Murphy-Menezes M. Role of the Pharmacist in Medication Therapy Management Services in Patients With Osteoporosis. Clinical Therapeutics. 2015;37(7):1573-86.

16. Leslie WD, University of Manitoba W, Canada, Department of Medicine (C5121) UoM, 409 Tache Avenue, Winnipeg, Manitoba, Canada R2H 2A6., Lix LM, University of Saskatchewan S, Canada, Johansson H, et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? Journal of Bone and Mineral Research. 2012;27(6):1243-51.

17. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. European Journal of Rheumatology. 2017;4(1):46-56.

18. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International. 2014;25(10):2359-81.

19. Mottaghi P. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2010;15(3):175-84.

20. Carmona R, Adachi R. Treatment of postmenopausal osteoporosis, patient perspectives – focus on once yearly zoledronic acid. Patient preference and adherence. 2009;3:189-93.

21. Soares AP, do Espírito Santo RF, Line SRP, Pinto MdGF, Santos PdM, Toralles MBP, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2016;42:212-7.

22. Chao M, Hua Q, Yingfeng Z, Guang W, Shufeng S, Yuzhen D, et al. Study on the role of zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis women. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2013;29(6):1381-4.

23. Cole R. Postmenopausal osteoporosis: another approach to management. - Abstract - Europe PMC. Journal of Family Practice. 2010;59(6). E1-E7.

24. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and Safety of a Once-Yearly Intravenous Zoledronic Acid 5 mg for Fracture Prevention in Elderly Postmenopausal Women with Osteoporosis Aged 75 and Older. Journal of the American Geriatrics Society. 2010;58(2):292-9.

25. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, House M, Gamble G, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate — Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. Bone. 2012;50(6):1389-93.

26. Hamdy RC. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. Drug Design, Development and Therapy. 2010;4:321-35.

27. Sunyecz JA. Zoledronic acid infusion for prevention and treatment of osteoporosis. International Journal of Women's Health. 2010;2:353-60.

28. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Gasparetto A, Valenti MT. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. Drug, healthcare and patient safety. 2010;2:121-37.

29. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S, Bréart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, et al. Adverse Reactions and Drug–Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. Calcified Tissue International. 2011;89(2):91-104.

30. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. Bone. 2011;49(1):77-81.

31. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. Kidney International. 2008;74(5):641-8.

32. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2007;356(18):1809-22.

33. Tian Y, Wang R, Liu L, Ma C, Lu Q, Yin F. Acute bilateral uveitis and right macular edema induced by a single infusion of zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis as a substitution for oral alendronate: a case report. BMC Musculoskeletal Disorders. 2016;17:72.

34. Peterson JD, Bedrossian EH. Bisphosphonate-Associated Orbital Inflammation—A Case Report And Review. Orbit. 2012;31(2):119-23.

35. Räkel A, Boucher A, Ste-Marie L-G. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis. Clinical Interventions in Aging. 2011;6:89-99.

36. Adler RA, Fuleihan GE-H, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis Patients after Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016;31(1):16-35.

37. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Archives of Osteoporosis. 2017;12(1):43.

38. Frampton JE, Perry CM. Ibandronate. Drugs. 2008;68(18):2683-707.

39. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2016;374(3):254-62.

40. Amling M, Kurth A. Ibandronate: A Review of its Vertebral and Nonvertebral Antifracture Efficacy. Women's Health. 2009;5(5):467-73.

41. Hou Y, Gu K, Xu C, Ding H, Liu C, Tuoheti Y. Dose-Effectiveness Relationships Determining the Efficacy of Ibandronate for Management of Osteoporosis: A Meta-Analysis. Medicine. 2015;94(26):e1007.

42. Hagino H, Yoshida S, Hashimoto J, Matsunaga M, Tobinai M, Nakamura T. Increased Bone Mineral Density with Monthly Intravenous Ibandronate Contributes to Fracture Risk Reduction in Patients with Primary Osteoporosis: Three-Year Analysis of the MOVER Study. Calcified Tissue International. 2014;95(6):557-63.

43. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. Osteoporosis International. 2012;23(6):1769-78.

44. Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagobal S, Inderjeeth DC, Ondhia C. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. International Journal of Women's Health. 2015;7:7-17.

45. Fit KE, Burkiewicz JS, Griffin BL, Meyer CM. Acute Phase Reaction with Intravenous Ibandronate. The American Joournal of Medicine; 2008.

46. Weber I, Olaiwan A, Bonte I, Artigou C, Pras-Landre Vr, Moguelet P, et al. Adverse cutaneous drug reactions to ibandronate. European Journal of Dermatology. 2017;21(4):591-4.

47. D. Miller P, Ragi-Eis S, Mautalen C, Ramirez F, Jonkanski I. Effects of intravenous ibandronate injection on renal function in women with postmenopausal osteoporosis at high risk for renal disease — The DIVINE study. Bone. 2011;49(6):1317-22.

48. Jackson RD, Lacroix, Andrea Z. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures - ProQuest. 2006.

49. Monge-Vargas L, Sáenz-Campos DyU-C, Roxana. Efectividad del alendronato más calcio y vitamina D, comparado con calcio y vitamina D para la prevención de la fractura de cadera. Acta méd costarric. 2017;59(2):79-.

50. Miller PD, Recker RR, Harris, S, Silverman, S, Felsenberg, D, Reginster, J, Day, B-M, Barr, C, Masanauskaite, D. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: Pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. Osteoporosis International. 2014;25::349–57.

51. Salud Md. Resolución Número 8430. 04 de Octubre de 1993

52. Mundial AM. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.

11. ANEXOS

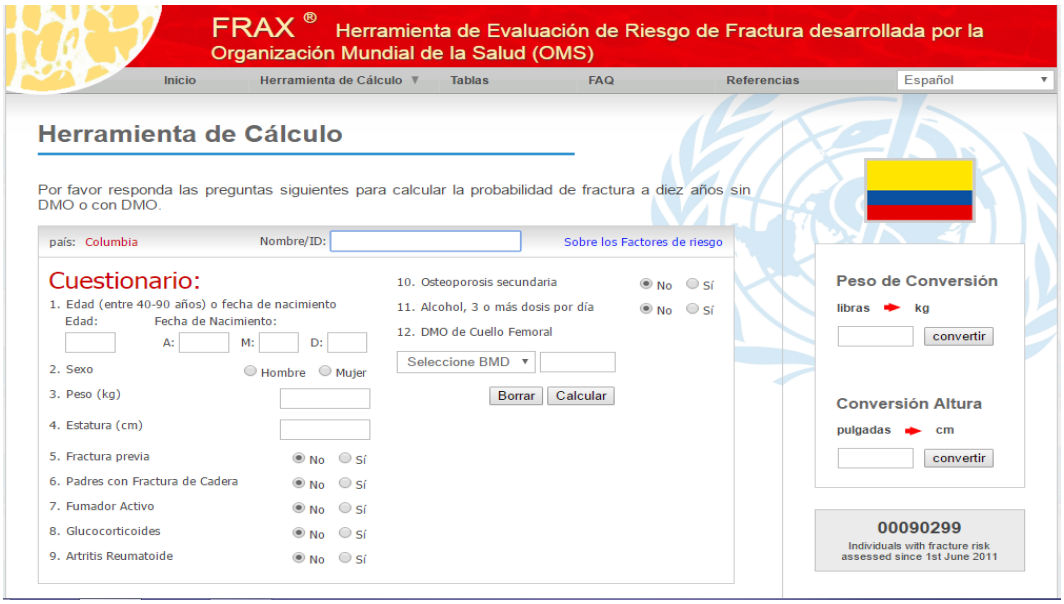
11.1 Anexo 1

Código de Identificación del Paciente

UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL SEÑORA DEL ROSARIO.

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

FRAX Herramienta de evaluación de riesgo de fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).



Indicaciones generales de diligenciamiento

Factores de riesgo

Los factores de riesgo que se utilizan son los siguientes:

- **Edad**: El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente.
- **Sexo**: Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda.
- **Peso**: Deberá introducirse en kg.
- **Estatura**: Deberá introducirse en cm.
- **Fractura previa**: Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Introduzca sí o no (ver también notas sobre factores de riesgo).
- **Padres con fractura de cadera**: Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca sí o no.
- **Fumador activo**: Introduzca sí o no, dependiendo de sí el paciente fuma tabaco en la actualidad (ver también notas sobre factores de riesgo).
- **Glucocorticoides**: Introduzca sí en caso de que el paciente esté tomando corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticosteroides).
- **Artritis reumatoide**: Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no (ver también notas sobre factores de riesgo).
- **Osteoporosis secundaria**: Introduzca sí cuando el paciente tiene un trastorno fuertemente asociado a osteoporosis. Ello incluye diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica.
- **Alcohol, 3 o más dosis por día**: Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285ml), una copa de licor (30ml), una copa de vino de tamaño mediano (120ml), o 1 copa de aperitivo (60ml).

- **Densidad mineral ósea (DMO)**: (DMO) Por favor seleccione la marca del densitómetro DXA y luego introduzca la DMO de cuello de fémur medida (en grs/cm2). Alternativamente introduzca el T-score basado en los valores de referencia NHANES III para mujeres. En pacientes sin datos de DMO, se debe dejar el campo vacío (ver también notas sobre factores de riesgo) (proporcionado por el centro de osteoporosis de oregón).

Notas sobre factores de riesgo.

- **Fractura previa.**

Una situación especial se produce en casos con historia de fractura vertebral previa. Una fractura detectada únicamente con radiografía (fractura vertebral morfométrica) cuenta como fractura previa. Una fractura vertebral o de fémur previa es un factor de riesgo especialmente importante. Por tanto, la probabilidad de fractura puede resultar infraestimada. También es infraestimada en el caso de fracturas múltiples.

- **Tabaquismo, alcohol, glucocorticoides.**

Estos factores de riesgo parecen tener un efecto dependiente de la dosis; esto es, a mayor exposición mayor riesgo. Esto no se toma en consideración y los cálculos asumen una exposición promedio. Debe utilizarse el juicio clínico para diferenciar exposiciones mayores o menores.

- **Artritis reumatoide (AR).**

La AR es un factor de riesgo de fracturas. Por el contrario, la osteoartritis es, en todo caso, un factor protector. Por esta razón, no se debe usar el término "artritis", a menos que exista evidencia clínica o de laboratorio que avale el diagnóstico.

- **Densidad mineral ósea (DMO).**

La región y tecnología de referencia de la DXA en el cuello femoral. Los T-score basados en los valores de referencia NHANES para mujeres de edad entre 20 y 29 años. Los mismos valores absolutos se aplican en hombres.

Indicaciones generales de diligenciamiento.

Factores de riesgo

Para los factores clínicos de riesgo, se requiere una respuesta afirmativa o negativa (sí o no). Si deja el campo en blanco, se asumirá que la respuesta es "no". Ver también notas sobre factores de riesgo.

Los factores de riesgo que se utilizan son los siguientes:

Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente.
Sexo	Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda.
Peso	Deberá introducirse en kg.
Estatura	Deberá introducirse en cm.
Fractura previa	Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Introduzca sí o no (ver también notas sobre factores de riesgo).
Padres con Fractura de Cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca sí o no.
Fumador Activo	Introduzca sí o no, dependiendo de si el paciente fuma tabaco en la actualidad (ver también notas sobre factores de riesgo).
Glucocorticoides	Introduzca sí en caso de que el paciente esté tomando corticosteroides actualmente o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticosteroides) (ver también las notas sobre factores de riesgo).

Artritis Reumatoide	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no (ver también notas sobre factores de riesgo).
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí cuando el paciente tiene un trastorno fuertemente asociado a osteoporosis. Ello incluye diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas o hepatopatía crónica.
Alcohol, 3 o más dosis por día	Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285ml), una copa de licor (30ml), una copa de vino de tamaño mediano (120ml), o 1 copa de aperitivo (60ml) (ver también notas sobre factores de riesgo).
Densidad Mineral Ósea (DMO)	(DMO) Por favor seleccione la marca del densitómetro DXA y luego introduzca la DMO de cuello de fémur medida (en grs/cm2). Alternativamente introduzca el T-score basado en los valores de referencia NHANES III para mujeres. En pacientes sin datos de DMO, se debe dejar el campo vacío (ver también notas sobre factores de riesgo) (proporcionado por el Centro de Osteoporosis de Oregón).

11.2 Anexo 2

Código de identificación del paciente

UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL SEÑORA DEL ROSARIO.

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO IBANDRÓNICO Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO.

Historia clínica: _____

Molécula. **0**. Ácido ibandrónico
1. Ácido zoledrónico

I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

101. Edad: _____

102. Procedencia: **0.** Bogotá
1. Medellín

103. Estado civil: **0.** Soltero
1. Casado
2. Unión libre
3. Separado
4. Viudo

II. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO PARA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

201. Fecha de inicio del tratamiento (día/mes/año): _____

202. Densitometría ósea (medición inicial):

1. T-score femoral (desviaciones estándar DE): _____
2. T-score columna (desviaciones estándar DE): _____

203. Cálculo de riesgo de fractura a 10 años (FRAX - medición inicial):

1. FRAX mayor (%): _____
2. FRAX cadera (%): _____

204. Densitometría ósea (medición final 2,3 o 4 años de seguimiento):

1. T-score femoral (desviaciones estándar DE): _____
2. T-score columna (desviaciones estándar DE): _____

205. Cálculo de riesgo de fractura a 10 años (FRAX - medición final 2, 3 o 4 años de seguimiento):

1. FRAX mayor (%): _____
2. FRAX cadera (%): _____

206. Fecha de finalización del tratamiento (día/mes/año): _____

III. CONSUMO DE CALCIO

301. Consumo de calcio: **0.** No
1. Sí
9. No registro

IV. EVENTOS ADVERSOS

401. Niveles de creatinina (al inicio del tratamiento): _____ (mg/dl)

402. Niveles de creatinina (al fin del tratamiento): _____ (mg/dl)

403. Manifestaciones oculares:

0. Ninguna
1. Eritema y dolor ocular
2. Dolor ocular y edema ocular
3. Eritema, dolor y edema ocular
9. No registro

404. Manifestaciones musculoesqueléticas:

0. Ninguna
1. Dolor muscular y articular
2. Dolor articular
3. Dolor muscular
9. No registro

405. Osteonecrosis de mandíbula:

0. No
1. Si
9. No registro

406. Reacciones de hipersensibilidad:

0. Ninguna
1. Erupciones cutáneas
2. Edema
3. Erupción cutánea y edema
9. No registro

407. Fracturas:

1. Fecha de la fractura (día/mes/año): _____

408. Incidencia de Fracturas:

0. No fracturas
1. Fractura de cadera
2. Fractura de húmero proximal
3. Fractura de columna
4. Fractura de muñeca
5. Fractura de tibia o peroné
9. No registro

409. Otras Reacciones:

- **0.** Ninguna
- **1.** Cefalea
- **2.** Dolor abdominal
- **3.** Fiebre
- **4.** Mareo
- **5.** Náuseas o vómito
- **6.** Cefalea, náuseas y vómito
- **9.** No registro

11.3 Anexo 3

UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL SEÑORA DEL ROSARIO.

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

CARTA SOLICITUD AUTORIZACIÓN USO BASE DE DATOS IPS HELPHARMA

Bogotá, Febrero 17 de 2017

Dr. Jorge Estrada
Coordinador Investigación IPS Helpharma

Ciudad

Referencia: "Efectividad del Ácido Ibandrónico y Ácido Zoledrónico en el Tratamiento de Osteoporosis Postmenopáusica. Estudio Multicéntrico.".

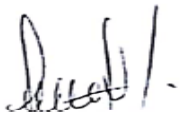
Apreciado Doctor:

Como investigadoras del protocolo en referencia nos permitimos solicitar su permiso para el uso de la base de datos que tiene disponible de los pacientes tratados en la **IPS HELPHARMA** con los medicamentos **Ácido ibandrónico y Ácido zoledrónico** presentación intravenosa para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Con el fin de poder realizar el trabajo de grado para optar por el título de especialistas en Epidemiología.

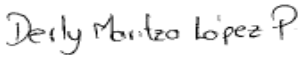
Así mismo queremos solicitar la autorización del uso del nombre de la **IPS HELPHARMA**, como referencia de la base de datos utilizada para el estudio de investigación.

En caso tal de aceptar las solicitudes realizadas anteriormente, por favor al final del presente documento indicar su autorización.

Cordialmente,



Dalia Vergara Perdomo
C.C. 1.102.118.331
Estudiante Especialización en Epidemiología Universidad Rosario-CES.



Derly Maritza López Páez
Estudiante Especialización en Epidemiología Universidad Rosario-CES.
C.C. 1.013.615.225

11.4 Anexo 4

UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL SEÑORA DEL ROSARIO.

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

PÁGINA DE FIRMAS AUTORIZACIÓN USO BASE DE DATOS IPS HELPHARMA

"EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO IBANDRÓNICO Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO.".

PÁGINA DE FIRMAS AUTORIZACIÓN USO DE BASE DE DATOS EPS SURA, DE PACIENTES TRATADOS CON ÁCIDO IBANDRÓNICO Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO PARA EL MANEJO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.

Solicitantes

Dra. Dalia Vergara Perdomo
C.C. 1.102.118.331

Dra. Derly Maritza López Páez
C.C. 1.013.615.225

Estudiantes especialización en Epidemiologia CES – Universidad del Rosario

Aprobación

Coordinador Investigación IPS Helpharma

11.5 Anexo 5.

UNIVERSIDAD CES – UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL SEÑORA DEL ROSARIO.

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.CARTA AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ETICA UNIVERSIDAD CES.

UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia

Medellín, 11 de septiembre de 2017

Estudiantes
DERLY MARITZA LÓPEZ PÁEZ derly.lopez@urosario.edu.co
DALIA VERGARA PERDOMO dalia.vergara@urosario.edu.co
Especialización en Epidemiología
Bogotá

Asunto: Comunicación del Comité Operativo de Investigaciones. ***Código: Acta176Proy014***

Proyecto: Efectividad del ácido ibandrónico y ácido zoledrónico en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Estudio multicéntrico.

Respetadas estudiantes

En el Comité Operativo de Investigaciones de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad se aprobó, como consta en el Acta No. 176 del 05 de septiembre de 2017, las modificaciones en su proyecto de investigación "EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO IBANDRÓNICO Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO".

De igual manera, el Comité reviso y aprobó dichas modificaciones desde el punto de vista ético. Este aval expedito, junto con la comunicación enviada por ustedes, se registrará en la sesión número 111 del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEI).

Cordial saludo,

MÓNICA M. MASSARO C, MD. MSc.
Jefe División Investigación e Innovación
Facultad de Medicina

Copia:
Dr. Carlos Enrique Trillos (carlos.trillos@urosario.edu.co) y Dra. Yolanda Torres de Galvis (ytorres@ces.edu.co) Coord. Posgrados Epidemiología Convenio CES – Univ. Rosario
Dr. Hernán García. Jefe División de Salud Pública U.CES (hgarcia@ces.edu.co)