



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD DE DENOSUMAB VERSUS BIFOSFONATOS EN
MUJERES POST MENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EVELYN XIMENA CAJAMARCA GUICHAY

JOSELYNE VIVIANA FERNÁNDEZ VERDUGO

DIRECTOR: MIGUEL ANGEL CAPOTE LLANARES

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Evelyn Ximena Cajamarca Guichay portadora de la cédula de ciudadanía N° 0105580013. Declaro ser el autor de la obra: "Efectividad de denosumab versus bifosfonatos en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis, Revisión Sistemática", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 30 de julio de 2024



Evelyn Ximena Cajamarca Guichay

C.I. 0105580013



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Joselyne Viviana Fernández Verdugo portadora de la cédula de ciudadanía N° 0302200464. Declaro ser el autor de la obra: "Efectividad de denosumab versus bifosfonatos en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis, Revisión Sistemática", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 30 de julio de 2024

Joselyne Viviana Fernández Verdugo

C.I. 0302200464

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Miguel Ángel Capote Llanares

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "Efectividad de denosumab versus bifosfonatos en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis, Revisión Sistemática ", realizado por: Evelyn Ximena Cajamarca Guichay; Joselyne Viviana Fernández Verdugo, con documentos de identidad: 0105580013; 0302200464, previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 30 de julio 2024



 **Universidad
Católica
de Cuenca**
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Dr. Mgs. Miguel Capote Llanares
ESPEC. DOCENTE MEDICINA

MIGUEL ÁNGEL CAPOTE LLANARES

0151397411

DIRECTOR

DEDICATORIA

EVELYN CAJAMARCA

- Dedico este trabajo de titulación principalmente a mis padres Cecilia, Carlos y Flavio que me han ayudado y apoyado incondicionalmente durante toda mi formación académica, a mis hermanos Jennifer, Frank y Michael que, aunque no me lo digan sé que siempre han estado conmigo durante estos largos años apoyándome en cada momento. A mis abuelitas Guadalupe y Rosa que siempre con su amor me han ayudado a no rendirme y continuar este largo camino.
- Dedico esta revisión a la amiga incondicional que me regalo el internado Valeria Barros que me ha estado apoyando día a día en todo este trayecto, y siempre ha estado en los altos y bajos desde el día en que la vida y el internado nos unió

VIVIANA FERNANDEZ

- Dedico este trabajo a mi querida madre Celia, a mi padre Vicente, a mi segunda madre Teresa y mis hermanos Paul, y Emanuel, y mi prima Mayra que me han brindado su apoyo infinito durante estos años en mi carrera universitaria, gracias por sus nobles palabras que han impregnado mi alma y no me han permitido fracasar, gracias por ser mi roca y mi fortaleza.

AGRADECIMIENTO

EVELYN CAJAMARCA

- Agradezco principalmente a Dios por haberme permitido llegar hasta este momento, con salud y bienestar y guiarme en cada uno de los pasos tomados; A cada miembro de mi familia y amiga/os por su apoyo incondicional en cada momento.
- Agradezco infinitamente a mi tutor el Dr. Miguel Ángel Capote Llanares por la paciencia y comprensión que ha tenido durante este proceso de titulación.
- Y no menos importante agradezco a mi compañera de tesis que ha permitido que este proceso sea más agradable.

VIVIANA FERNÁNDEZ

- Agradezco principalmente a Dios por ser mi fortaleza y mi escudo porque me ha llenado de gozo y bendiciones, por su gran misericordia conmigo por guardarme en sus manos y guiar mis pasos.
- Agradezco infinitamente a mi tutor el Dr. Miguel Ángel Capote Llanares por la paciencia y comprensión que ha tenido durante este proceso de titulación.
- Agradezco a mi compañera de tesis Evelyn que ha hecho de este tiempo largo y retador agradezco su confianza infinita en mí.
- También agradezco a cada uno de mis familiares, mis amigos Marcelo, Ronal, Martin, Julio, María Cristina, por su gran cariño y por estar en las diferentes etapas de mi vida y siempre llenarme de aprendizaje.

Efectividad de denosumab versus bifosfonatos en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis. Revisión Sistemática

Evelyn Ximena Cajamarca Guichay, Joselyne Viviana Fernández Verdugo, Dr,
Miguel Ángel Capote Llanares.

Universidad Católica de Cuenca, excajamarcag13@est.ucacue.edu.ec,
jvfernandezv64@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea, provocando un aumento en la fragilidad de los huesos y la causa de fracturas. En mujeres en etapa post menopáusica hay una disminución de estrógenos y a su vez un incremento en la actividad de los osteoclastos, produciendo un cambio en la microestructura ósea. *Objetivo:* Determinar la eficacia de denosumab frente a los bifosfonatos como tratamiento de osteoporosis en mujeres post menopausia mediante una revisión bibliográfica. *Metodología:* Revisión sistemática basada en el método PRISMA 2020. Se incluyeron estudios de los últimos 5 años en el idioma de inglés y español y que se estén relacionados con el tratamiento de denosumab y los bifosfonatos, para lo cual, se utilizaron fuentes como: Scopus, Scielo, Web of science. De la misma manera se excluyeron estudios que sobrepasen los últimos 5 años y que no sean de fuentes confiables. Para determinar la síntesis de los resultados se utilizó la escala de evaluación de calidad de la National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) determinando si los estudios eran de calidad y en el riesgo de sesgo fue evaluado individualmente con la herramienta Cochrane. *Resultados:* Se incluyeron 19 estudios: 6 estudios de Web of Science, 12 de Scopus y 1 de Scielo. Se incluyeron 5 artículos de estudios clínicos aleatorios y 14 metaanálisis. *Discusión:* Se logró demostrar similitud en la eficacia del denosumab versus bifosfonatos en mujeres con osteoporosis post menopáusicas. *Limitaciones:* cantidad de artículos utilizados. *Otros:* autofinanciado

Palabras clave: bifosfonatos, denosumab, post menopausia, osteoporosis

Effectiveness of Denosumab versus Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Systematic Review

Evelyn Ximena Cajamarca Guichay, Joselyne Viviana Fernández Verdugo, Miguel Ángel Capote Llanares, MD.

Catholic University of Cuenca, excajamarcag13@est.ucacue.edu.ec,
jvfernandezv64@est.ucacue.edu.ec

ABSTRACT

Background: Osteoporosis is a skeletal disease characterized by a decrease in bone mineral density, causing an increase in bone fragility and fractures. In postmenopausal women, there is a decrease in estrogen and, in turn, an increase in osteoclast activity, producing a change in bone microstructure. **Objective:** To determine the effectiveness of Denosumab versus bisphosphonates as a treatment for Osteoporosis in postmenopausal women through a literature review. **Methodology:** A systematic review based on the PRISMA 2020 method was conducted. Studies published in the last five years in English and Spanish related to Denosumab and bisphosphonates treatment were included, using databases such as Scopus, SciELO, and Web of Science. Studies older than five years and those not from reliable sources were excluded. The results were synthesized using the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) quality assessment scale to determine the quality of studies, and the risk of bias was evaluated individually employing the Cochrane tool. **Results:** Nineteen studies were included: 6 from Web of Science, 12 from Scopus, and one from SciELO; additionally, five articles from randomized clinical studies and 14 meta-analyses were also incorporated. **Discussion:** A similarity in the effectiveness of Denosumab versus bisphosphonates was demonstrated in women with postmenopausal Osteoporosis. **Limitations:** Number of articles used. **Other:** Self-funded.

Keywords: bisphosphonates, denosumab, post menopause, osteoporosis

INDICE

DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTO.....	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT.....	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Justificación.....	2
1.2. Planteamiento del Problema	2
1.3. Objetivos	4
1.3.1. Objetivo General	4
1.3.2. Objetivos específicos:.....	4
1.4. Pregunta de investigación	4
2. METODOLOGIA	5
2.1. Criterios de elegibilidad	5
2.1.1. Criterios de inclusión.....	5
2.1.2. Criterios de exclusión	5
2.2. Fuentes de información	5
2.3. Estrategia de búsqueda	5
2.4. Proceso de selección de estudios	6
2.5. Lista de datos.....	6
2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	6
2.7. Medida de efecto	6
2.8. Métodos de síntesis	7
2.9. Evaluación del sesgo en la publicación	7
2.10. Evaluación de la certeza de la evidencia.....	7
3. RESULTADOS.....	8
3.1. Diagrama de flujo.....	8
3.2. Riesgo de sesgo de los estudios individuales.....	9
3.3. Evaluación de calidad para estudios observacionales de cohorte.....	12
3.4. Resultados de la síntesis	14
4. DISCUSIÓN	21
5. LIMITACIONES	23
6. CONCLUSIONES	24
7. BIBLIOGRAFIA.....	26
8. ANEXOS	32

1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis postmenopáusica representa un significativo desafío de salud para las mujeres, dado que la menopausia conlleva cambios hormonales drásticos que aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar esta enfermedad, disminuyendo la buena calidad de vida de las pacientes.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética que está caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), un deterioro de la estructura del tejido y pérdida de masa ósea haciendo que aumente la fragilidad en los huesos y se vuelva más susceptible a fracturas, esta enfermedad tiende a aparecer más en mujeres postmenopáusicas, es decir 3 o 5 años después de la menopausia siendo el principal causante la disminución o la pérdida total de estrógenos, por ende, las fracturas surgen como complicaciones en la calidad de vida de las pacientes, no solo por la inmovilidad que causan, sino por el impacto socioeconómico, en Latinoamérica se ha previsto que para el año 2050 se producirán 655.000 fracturas osteoporóticas de cadera con un costo anual correspondiente a 13 billones de dólares, si bien esto podría ser prevenido o tratado inmediatamente, la ausencia de signos que alerten antes de que se presente una fractura evitan que se diagnostiquen en la fase inicial provocando que no se trate de manera precoz. (1) (2) (3)

La osteoporosis según la OMS es la causante de más de 8,9 millones de fracturas en todo el mundo, teniendo como probabilidad de un 30 al 40% en fracturas osteoporóticas de cadera, vertebral y muñeca. Mientras la población vaya envejeciendo la prevalencia aumenta cada vez más, entre las personas que sufren este tipo de fracturas se estima que solo el 40% recupera el movimiento en su totalidad (4). La osteoporosis postmenopáusica constituye un problema sanitario debido a su prevalencia; es decir que el 35% de las mujeres > 50 años, a nivel global son afectadas por la enfermedad, porcentaje que se eleva a un 52% en las mujeres > 70 años. Varios estudios han demostrado que se puede reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en un 70% si tan solo se usará terapia de protección. (5) (6)

El presente trabajo busca determinar la efectividad de denosumab frente a los bifosfonatos como tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con el fin de disminuir el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. Por consiguiente, el Denosumab es

un anticuerpo monoclonal, totalmente humano, que posee una alta afinidad y especificidad por RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B), y que actúa impidiendo su unión a su receptor RANK en el osteoclasto, disminuyendo así la actividad del osteoclasto.(7) Por otro lado, el grupo de bifosfonatos se caracteriza por la inhibición de los osteoclastos que al presentar un enlace fuerte en la hidrólisis enzimática de la fosfatasa alcalina (P-C-P) se agrupan con la hidroxiapatita del hueso, haciendo que la función del osteoclasto disminuya y la densidad mineral ósea se aumente. En este mismo grupo encontraremos a los bifosfonatos que no tienen nitrógeno, de los cuales se van a unir a sitios no hidrolizables del ATP y se vuelven citotóxicos, bloqueando el funcionamiento de los osteoclastos hasta que se destruyan o eliminen. (8,9) (10)

1.1.Justificación

La osteoporosis postmenopáusicas es un problema de salud frecuente en el Ecuador y a nivel mundial debido a que si no son tratadas precozmente cuando existe una disminución de la densidad mineral ósea pueden generar fracturas y perjudicar la calidad de vida de las pacientes o incluso puede provocar la muerte en fracturas más complejas. Por ende, el presente estudio identificó que es de vital importancia determinar cuál es el mejor tratamiento para la osteoporosis postmenopáusicas y que se tenga un mejor resultado en el aumento de la densidad mineral ósea evitando de esta manera que se produzcan fracturas de alto y bajo impacto.

1.2.Planteamiento del Problema

La osteoporosis es una enfermedad producida por disminución progresiva de masa, densidad y resistencia de los huesos, produciendo fragilidad y como consecuencia gran probabilidad de sufrir fracturas incluso de bajo impacto, esta suele ser una enfermedad silente durante muchos años sin que la persona que lo padece lo perciba, a menos de que se realice pruebas complementarias, sin embargo, puede presentarse en otras formas no tan alarmantes como una reducción de estatura, lumbalgias, dorsalgias o inclusive deformidades del tronco, las cuales van a poder ser confirmadas por medio de exámenes radiológicos donde se observa la deformidad de las vértebras por la disminución de la densidad ósea. Un cuadro agravante de la osteoporosis son las fracturas que pueden ser tanto de muñeca como de cadera, siendo estas últimas las más complicadas debido a que pueden significar la muerte de un paciente evidenciado con 12 y 20 % de casos, y más de 2/3 quedan con incapacidades móviles llevándolas a hacer uso de silla de ruedas o

andaderas e incluso en los casos de personas de bajos recursos solo podrán deambular con ayuda de sus familiares, por lo tanto, los costos para el tratamiento, la fisioterapia y estudios pueden sobrepasar los 27 mil dólares en los Estados Unidos, evitando mencionar los gastos de las cirugías. (6) (4) En Ecuador se ha demostrado que la osteoporosis es una de las enfermedades que se presentan con mayor regularidad en personas que oscilan entre los 60 años de edad, en la zona urbana se ha demostrado que es la población afectada representando 23,4% a diferencia del área rural que se encuentra afectada en un 11,5%, con un porcentaje de incidencia mayor en mujeres de 29,5%. En Ecuador según el primer consenso ecuatoriano para el manejo de prevención de osteoporosis se ha descrito que se pueden usar como tratamientos tanto los bifosfonatos como (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Ácido zoledrónico), el Denosumab, el Romosozumab y la Teriparatida para la osteoporosis, sin embargo, aún se debería analizar cuál es el tratamiento adecuado para las pacientes con osteoporosis menopáusica dependiendo de cada paciente y cuál tenga mayor eficacia. (6) (7) (8) (9)

1.3.Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Determinar la eficacia del denosumab en comparación a los bifosfonatos como tratamiento de osteoporosis en mujeres post menopáusicas mediante una revisión sistemática

1.3.2. Objetivos específicos:

- Describir la etiología de la osteoporosis y menopausia
- Identificar la calidad de los estudios mediante la escala de evaluación National Heart, Lung, and Blood Institute".
- Presentar evidencia mediante una base de datos la eficacia de los bifosfonatos y el denosumab

1.4.Pregunta de investigación

¿Cuál es el medicamento más efectivo: bifosfonato o denosumab en el tratamiento para la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

2. METODOLOGIA

2.1.Criterios de elegibilidad

2.1.1. Criterios de inclusión

- Se incluyeron publicaciones y artículos científicos y de revisión, que corresponden a los últimos cinco años (2019-2024), en idioma inglés y español, relacionados con el tratamiento de denosumab y los bifosfonatos.
- Se incluyeron revisiones sistemáticas, estudios descriptivos, guías de práctica clínica, tesis de pregrado y posgrado que se encuentren relacionados estrictamente con el denosumab y los bifosfonatos.
- Se incluyeron los artículos científicos revisiones sistemáticas que incluyen pacientes mujeres post menopáusicas con osteoporosis
- Si las revisiones ofrecían indicadores de efectividad informando los resultados de fracturas por fragilidad vertebral, de cadera y no vertebral.

2.1.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron los estudios que fueron publicados con más de 5 años de antigüedad
- Estudios que no se encontraban en el idioma de inglés y español.
- Publicaciones en donde la información no fue comprobada y de sitios webs no confiables, o en otro caso fueran de paga o estuvieran bloqueados.

2.2.Fuentes de información

Utilizamos un formulario estandarizado y pilotado para extraer datos utilizando un sistema en Excel. Se extrajeron las siguientes variables: características del paciente, tipo de intervenciones y datos de resultado. El resultado de estos datos nos indica la efectividad basada en las complicaciones como: fractura vertebral, fractura no vertebral ya sea de pelvis o cadera. Las fuentes de información se basan en revisiones sistemáticas

2.3.Estrategia de búsqueda

Web of Science, SCOPUS, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), además de relevancia para el trabajo es necesario la literatura gris para desarrollar fundamento teórico es así como nos apoyamos de literatura médica como: " Primer Consenso Ecuatoriano para el Manejo y Prevención de Osteoporosis JULIO DE 2022" sin embargo vamos a excluir al momento de presentar los resultados de este trabajo investigativo.

La búsqueda en fuentes de información en español con las palabras y con la combinación de estas: “osteoporosis”, “postmenopáusica”, “bifosfonatos”, “denosumab” y para la búsqueda en los artículos en inglés se usaron estas palabras y la combinación de la mismas “bisphosphonates in osteoporosis”, “postmenopausal osteoporosis”, “bisphosphonates”; para facilitar la búsqueda se usó de comando como: comillas para buscar las palabras exactas, y el comando dos puntos para expresar el rango 2019-2024.

2.4. Proceso de selección de estudios

El presente estudio se basó en la exploración y recolección de evidencia bibliográfica según la guía Prisma 2020, en la cual describe cada pauta para realizar una revisión sistemática con el fin de identificar la efectividad del denosumab versus bifosfonatos en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

PROCESO DE EXTRACCION DE DATOS

2.5. Lista de datos

1. Población: personas de sexo femenino adultas diagnosticadas con osteoporosis post menopáusicas que estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico.
2. Intervenciones: denosumab o bifosfonato, bajo sus esquemas de dosificación y aplicación aprobados.
3. Comparadores: comparados con denosumab vs bifosfonato.
4. Resultados: determinación de concurrencia de fracturas (por sitio anatómico) y efectos adversos.

2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

El riesgo de sesgo en los ensayos se evaluó utilizando la herramienta Cochrane, en donde, la confianza en las estimaciones se calificó como alta, moderada, baja.

2.7. Medida de efecto

Se utilizará Riesgo relativo (RR) como medida de efecto en el estudio, con la que se expondrá la significancia del riesgo en ambos grupos de medicamentos, también se utilizará la medida de porcentajes como unidades de proporción para identificar de mejor manera los datos estadísticos en los resultados.

2.8.Métodos de síntesis

Se efectuará dos tablas de resultados:

La primera tabla se identificará como: las características del estudio y constará del número de estudio, autor, año de publicación y motor de búsqueda.

La segunda tabla corresponderá a los resultados de los estudios y constará de: número de estudio, RR, OR, resultados de los estudios.

2.9.Evaluación del sesgo en la publicación

El riesgo de sesgo en los estudios se evaluó utilizando ReviewManager (RevMan) que es el software personalizado de Cochrane. La confianza en las estimaciones se calificó como alta, moderada, baja o muy baja.

2.10. Evaluación de la certeza de la evidencia

La National heart, Lung and Blood Instittu desarrollo una herramienta en el 2013 para evaluación de la certeza de la evidencia, que fue usada en este estudio con la finalidad de detectar fallas en los métodos de cada estudio, los mismos fueron evaluados con catorce ítems obteniendo una calificación de calidad: buena, regular o mala

3. RESULTADOS

El diagrama de flujo de la declaración PRISMA muestra el proceso de la literatura es decir el cribado, la selección de estudios y motivos de exclusión (Fig. 1). La búsqueda arrojó 687 registros. Después de eliminar duplicados (35), idiomas no permitidos (14), rango de mayor 5 años (313) y no relacionados a la patología (84), y eliminados por otras razones (101), se consideró que 50 artículos eran potencialmente elegibles para su inclusión. Después de revisar el texto completo, finalmente se incluyeron en la revisión sistemática 19 estudios, que incluyeron 6 estudios de Web of Science, 12 estudios de la base de datos Scopus y 1 estudio de Scielo. Se incluyeron 5 artículos de estudios clínicos aleatorios y 14 metaanálisis.

3.1. Diagrama de flujo

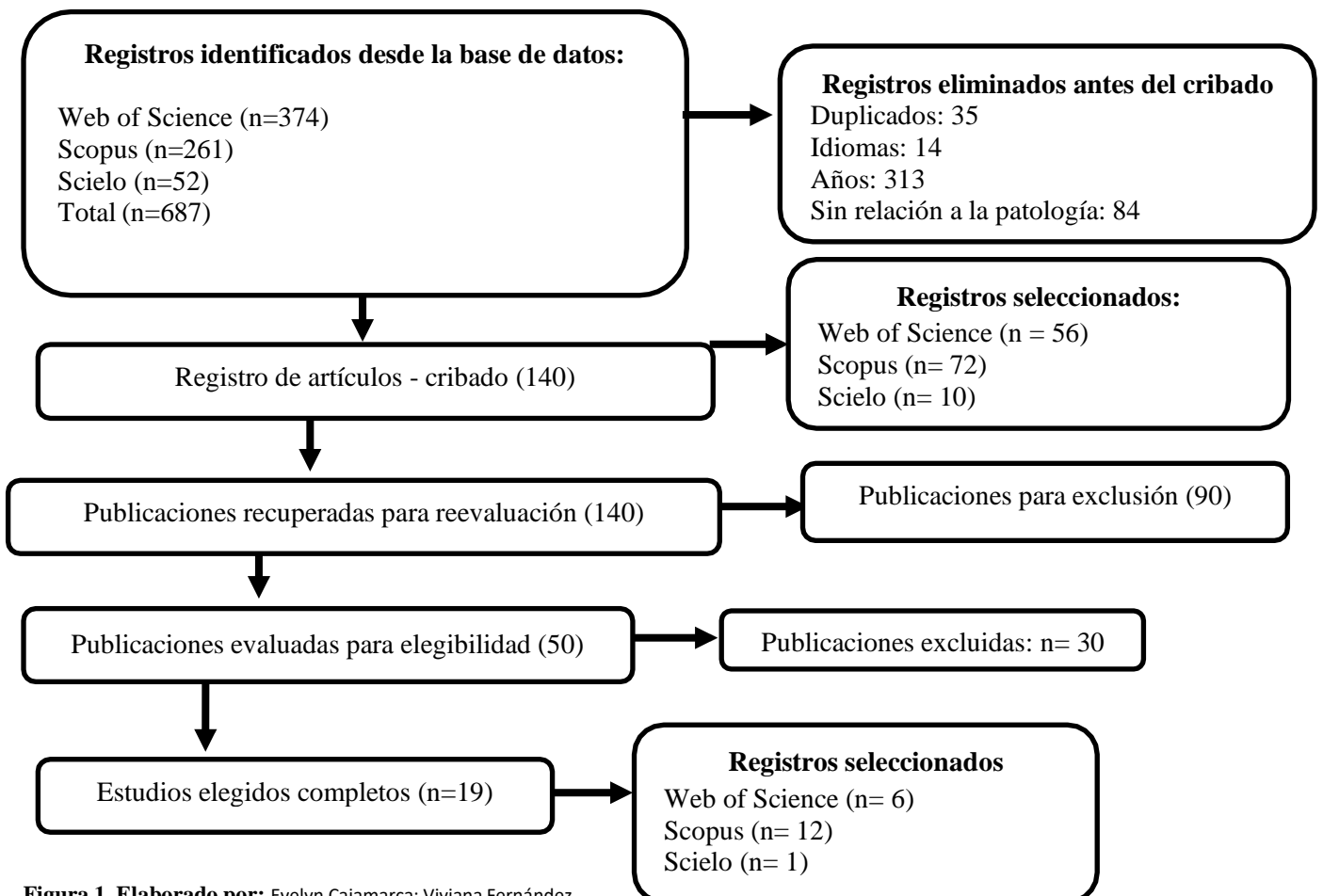


Figura 1. Elaborado por: Evelyn Cajamarca; Viviana Fernández.

3.2. Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales se seleccionaron todos los dominios de la herramienta Cochrane los cuales fueron (1) generación de la secuencia aleatoria, (2) ocultamiento de la asignación, (3) cegamiento de los participantes y del personal, (4) cegamiento de los evaluadores del resultado, (5) datos del resultado incompletos, (6) notificación selectiva de resultados y (7) otras fuentes de sesgo. Los resultados se detallan en la Tabla 2.

Referencia	Dominio de sesgo							Nivel de sesgo
	1	2	3	4	5	6	7	
(11)	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Bajo
(12)	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Bajo a Moderado
(13)	No	Si	No	No	Si	Si	No	Bajo a Moderado
(14)	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Bajo
(15)	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Bajo
(16)	No	Si	No	Si	Si	Si	No	Bajo a Moderado
(17)	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Bajo
(18)	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Bajo
(19)	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Bajo a Moderado
(20)	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Bajo
(21)	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Bajo
(22)	Si	Si	No	No	Si	Si	No	Bajo a Moderado
(23)	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Bajo
(24)	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Bajo
(25)	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	Bajo a Moderado
(26)	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Bajo
(27)	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Bajo
(28)	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Bajo a Moderado
(29)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Bajo

Tabla 1. Elaborado por: Evelyn Cajamarca; Viviana Fernández.

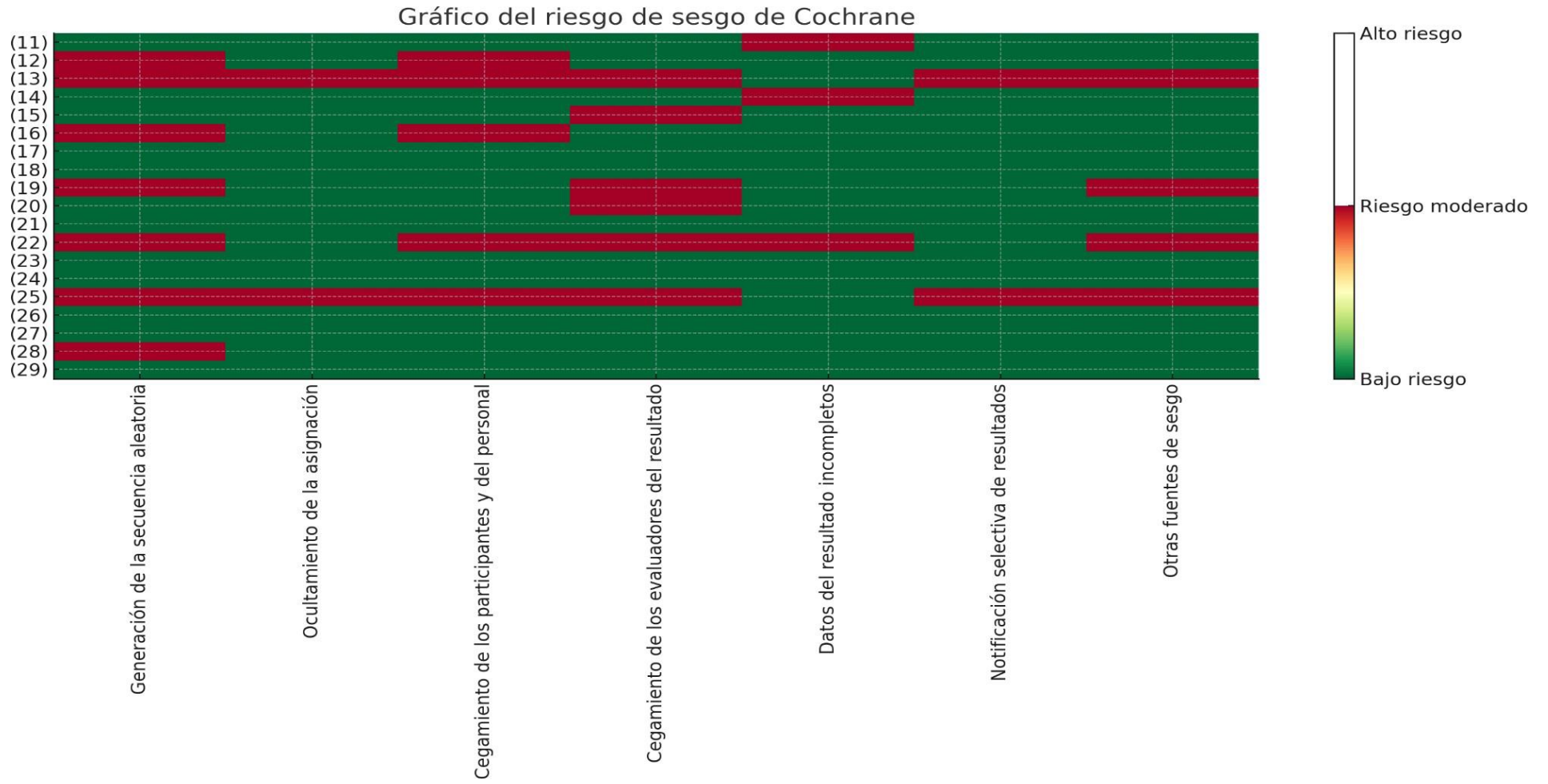


Figura 2. Elaborado por: Evelyn Cajamarca; Viviana Fernández

Resumen del riesgo de sesgo

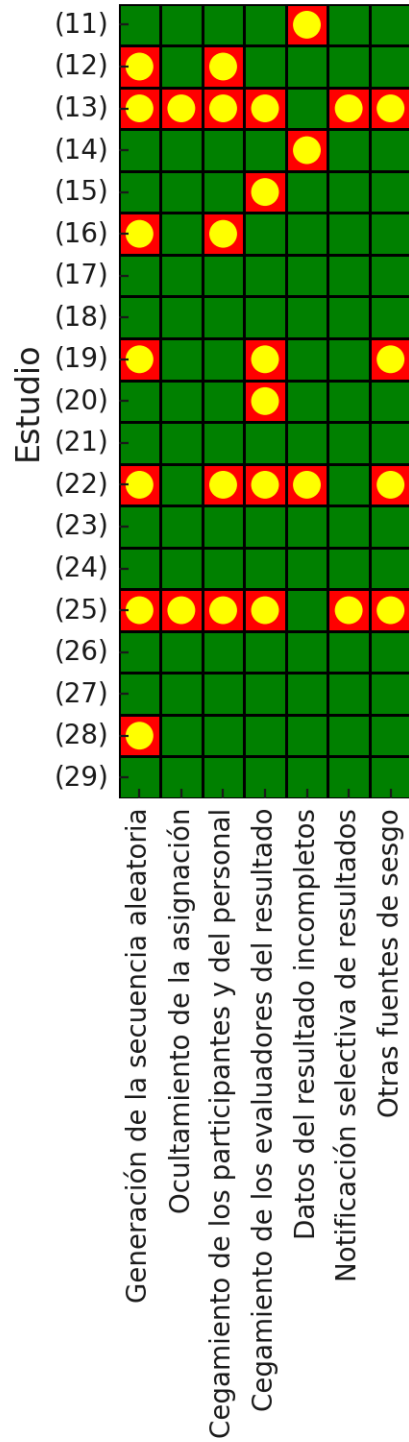


Figura 3. Elaborado por: Evelyn Cajamarca; Viviana Fernández

3.3.Evaluación de calidad para estudios observacionales de cohorte

Items	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta enfocada que está adecuadamente formulada y descrita?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
2. ¿Estaban predefinidos y especificados los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos y excluidos?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
3. ¿La estrategia de búsqueda de literatura utilizó un enfoque integral y sistemático?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
4. ¿Se revisaron títulos, resúmenes y artículos de texto completo de forma dual e independiente para su inclusión y exclusión para minimizar el sesgo?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
5. ¿La calidad de cada estudio incluido fue calificada independientemente por dos o más revisores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
6. ¿Se enumeraron los estudios incluidos junto con las características y resultados importantes de cada estudio?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
7. ¿Se evaluó el sesgo de publicación?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Esta pregunta se aplica solo a los metanálisis.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Ítems	(20)	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)	(28)	(29)
1. ¿La revisión se basa en una pregunta enfocada que está adecuadamente formulada y descrita?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
2. ¿Estaban predefinidos y especificados los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos y excluidos?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
3. ¿La estrategia de búsqueda de literatura utilizó un enfoque integral y sistemático?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4. ¿Se revisaron títulos, resúmenes y artículos de texto completo de forma dual e independiente para su inclusión y exclusión para minimizar el sesgo?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
5. ¿La calidad de cada estudio incluido fue calificada independientemente por dos o más revisores utilizando un método estándar para evaluar su validez interna?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	No aplica
6. ¿Se enumeraron los estudios incluidos junto con las características y resultados importantes de cada estudio?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7. ¿Se evaluó el sesgo de publicación?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8. ¿Se evaluó la heterogeneidad? (Esta pregunta se aplica solo a los metanálisis.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Tabla 2. Elaborado por: Evelyn Cajamarca; Viviana Fernández

3.4.Resultados de la síntesis

Autor	Referencia	País/Localidad	Año de publicación	Título	Motor de búsqueda
Ensayos clínicos aleatorios					
Kim et al.	(11)	Corea del Sur	2022	Efficacy of bisphosphonate therapy on postmenopausal osteoporotic women with and without diabetes: a prospective trial.	Web of Science
Anastasilakis et al.	(12)	Grecia	2019	Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial	Scopus
Singh et al.	(13)	India	2021	Denosumab biosimilar in postmenopausal osteoporotic women: A randomized, assessor-blind, active-controlled clinical trial	Web of Science
Cosman et al.	(14)	EEUU	2020	Standard Versus Cyclic Teriparatide and Denosumab Treatment for Osteoporosis: A Randomized Trial	Scopus
Tsai et al.	(15)	EEUU	2019	Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial	Scopus
Metanálisis					
Jiang et al.	(16)	China	2022	Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis.	Scopus
Yuan et al.	(17)	China	2019	Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis	Web of Science
Thal et al.	(18)	EEUU.	2023	Denosumab versus Bisphosphonates for Reducing Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis.	Scopus

Lyu et al.	(19)	EEUU	2019	Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Web of Science
Barrionuevo et al.	(20)	EEUU	2019	Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis.	Scopus
Nicolopoulos et al.	(21)	Australia	2023	The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Scopus
Romero-Siguencia et al.	(22)	Ecuador	2023	Metaanálisis de la eficacia de denosumab frente al alendronato en osteoporosis de mujeres postmenopáusicas.	Scielo
Lin et al	(23)	China	2021	Efficacy and Safety of Postmenopausal Osteoporosis Treatments: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Scopus
Zhu et al.	(24)	China	2020	The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review	Scopus
Hernández et al.	(25)	Estados Unidos	2019	Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	Scopus
Migliorini et al.	(26)	Alemania	2021	Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis	Scopus
Miller et al.	(27)	Estados Unidos	2020	Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates	Web of Science
Tan et al.	(28)	China	2019	Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China)	Web of Science
Wu et al.	(29)	China	2020	Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis	Scopus

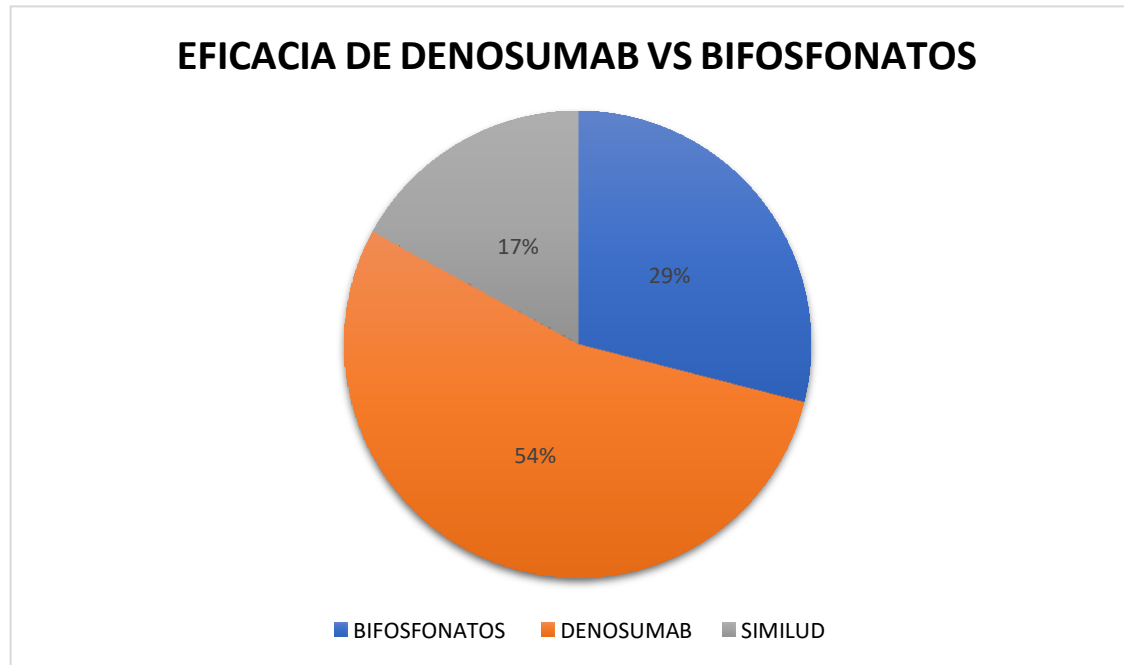
Referencia	Título	Resultados	Riesgo Relativo
(11)	Efficacy of bisphosphonate therapy on postmenopausal osteoporotic women with and without diabetes: a prospective trial	El tratamiento con ibandronato resultó en incrementos similares en la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con y sin diabetes, sin diferencias significativas en los marcadores de recambio óseo, eventos adversos o niveles de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada entre los grupos.	El riesgo relativo es 1, sugiriendo que el ibandronato tiene un efecto similar en mujeres posmenopáusicas con y sin diabetes respecto a los resultados mencionados.
(12)	Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial	El zoledronato es efectivo para prevenir la pérdida ósea tras la interrupción del denosumab, con diferencias significativas en la Densidad Mineral Ósea (BMD) entre los grupos y variaciones en los marcadores de recambio óseo y la incidencia de fracturas vertebrales.	Los pacientes tratados con zoledronato tienen la mitad del riesgo (0.5%) de sufrir fracturas vertebrales en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento tras la interrupción del denosumab
(13)	Denosumab biosimilar in postmenopausal osteoporotic women: A randomized, assessor-blind, active-controlled clinical trial	El estudio encontró que no hubo diferencias significativas en la eficacia, seguridad, farmacocinética o inmunogenicidad entre el denosumab-biosimilar y el denosumab-referencia en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.	El riesgo es de 1% esto indica que los pacientes tratados con denosumab-biosimilar tienen el mismo riesgo de sufrir eventos adversos graves que aquellos tratados con denosumab-referencia
(14)	Standard Versus Cyclic Teriparatide and Denosumab Treatment for Osteoporosis: A Randomized Trial	El estudio encontró que ambos regímenes de tratamiento con teriparatide y denosumab son efectivos para aumentar la BMD, con algunas ventajas del régimen estándar a largo plazo y beneficios específicos del régimen cíclico a corto plazo.	Los pacientes en el régimen estándar tienen un 6.7% más de probabilidad de experimentar una mejora significativa en la BMD en comparación con aquellos en el régimen cíclico.
(15)	Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial .	El grupo que recibió 40 µg de teriparatide mostró mayores incrementos en la densidad mineral ósea en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total en comparación con el grupo de 20 µg. Ambos grupos presentaron una incidencia similar de eventos adversos, aunque el grupo de 40 µg tuvo menos eventos adversos graves.	los pacientes en el grupo de 40 µg de teriparatide tienen la mitad del riesgo (0.5%) de sufrir eventos adversos graves en comparación con aquellos en el grupo de 20 µg.
(16)	Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced	Denosumab demostró ser superior a los bisfosfonatos en mejorar la densidad mineral ósea en la columna lumbar y el radio ultra-distal, así como en la supresión de marcadores de recambio óseo. No se observaron diferencias significativas en otros sitios de BMD ni en la incidencia de eventos adversos o fracturas relacionadas con la osteoporosis.	Los pacientes en el grupo de denosumab tienen un 20% menos de riesgo de sufrir fracturas relacionadas con la osteoporosis en comparación con aquellos en el grupo de bisfosfonatos.

	osteoporosis: a systematic review and meta-analysis		
(17)	Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis .	El metanálisis encontró que teriparatide reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y aumenta la densidad mineral ósea en la columna lumbar y el cuello femoral más que los bisfosfonatos, sin diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los dos tratamientos.	Los pacientes en el grupo de teriparatide tienen la mitad del riesgo de sufrir fracturas vertebrales en comparación con aquellos en el grupo de bisfosfonatos.
(18)	Denosumab versus Bisphosphonates for Reducing Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis.	El metanálisis encontró que denosumab no ofreció una ventaja significativa sobre los bisfosfonatos en la reducción de fracturas clínicas u osteoporóticas y no hubo una relación significativa entre los cambios en la densidad mineral ósea y las tasas de fractura para denosumab.	Los pacientes en el grupo de denosumab tienen el mismo riesgo (1%) de sufrir fracturas clínicas u osteoporóticas en comparación con aquellos en el grupo de bisfosfonatos, lo que coincide con la conclusión del estudio de que denosumab no ofreció una ventaja significativa sobre los bisfosfonatos en la reducción de fracturas.
(19)	Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	El metanálisis encontró que denosumab es superior a los bisfosfonatos en mejorar la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el radio ultra-distal, y en la supresión de marcadores de recambio óseo, sin diferencias significativas en la BMD de la cadera total y el cuello femoral, ni en la incidencia de eventos adversos o fracturas relacionadas con la osteoporosis.	Los pacientes en el grupo de denosumab tienen el mismo riesgo de sufrir fracturas relacionadas con la osteoporosis en comparación con aquellos en el grupo de bisfosfonatos
(20)	Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta- Analysis.	Varios tratamientos demostraron reducciones significativas en diferentes tipos de fracturas en mujeres posmenopáusicas, con teriparatide, abaloparatide, denosumab y romosozumab mostrando las mayores reducciones relativas de riesgo.	Mayores reducciones relativas de riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. Teriparatide (50%), Abaloparatide (45%), Denosumab (40%), Romosozumab (35%)
(21).	The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Denosumab fue efectivo en aumentar la densidad mineral ósea en ciertos sitios anatómicos, pero no mostró ventajas significativas en la reducción de fracturas ni en los resultados de seguridad en comparación con los bisfosfonatos y otros tratamientos.	En el grupo de denosumab tienen el mismo riesgo de sufrir fracturas que aquellos en el grupo de bisfosfonatos

(22)	Metaanálisis de la eficacia de denosumab frente al alendronato en osteoporosis de mujeres postmenopáusicas..	El metanálisis concluye que denosumab y alendronato tienen una eficacia similar en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, según los incrementos en la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera total. El odds ratio (OR) fue de 1.49 (intervalo de confianza del 95%: 0.9 a 2.48), con un valor p de 0.11, indicando que no hay diferencias significativas en los estudios de los fármacos evaluados.	Los pacientes tratados con denosumab tienen un 42% más de riesgo de sufrir fracturas en comparación con aquellos tratados con alendronato
(23)	Efficacy and Safety of Postmenopausal Osteoporosis Treatments: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Los bisfosfonatos, los anticuerpos monoclonales y la hormona paratiroidea se destacan como las opciones más efectivas y equilibradas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en términos de aumento de BMD y reducción del riesgo de fracturas de cadera.	Bisfosfonatos (67%), Denosumab (53%), Teriparatide (47%)
(24)	The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review.	Los pacientes que cambiaron a denosumab experimentaron mayores aumentos en la BMD de la columna y la cadera y menos retiros del tratamiento debido a eventos adversos, a pesar de tener una incidencia comparable de eventos adversos y fracturas en comparación con los que continuaron con bisfosfonatos.	Los pacientes en el grupo de denosumab tienen el mismo riesgo de sufrir fracturas en comparación con aquellos en el grupo de bisfosfonatos.
(25)	Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	En un análisis de 16 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 18,940 participantes, los tratamientos basados en anabolismo óseo (BATs) demostraron ser efectivos en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y en el aumento de la densidad mineral ósea (BMD) en comparación con placebo/no tratamiento. Abaloparatide se destacó con puntuaciones p de 0.95 para fracturas vertebrales y 0.89 para fracturas no vertebrales, mientras que romosozumab fue el más efectivo en aumentar la BMD en todas las ubicaciones (p-scores > 0.86). Teriparatide fue el mejor para incrementar el Procolágeno Tipo 1 N-terminal Propeptide (PINP). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre los tratamientos.	Los pacientes tratados con abaloparatide tienen un 67% del riesgo de sufrir fracturas no vertebrales en comparación con el grupo placebo/no tratamiento, lo que representa una reducción del riesgo del 33%.
(26)	Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis	En un análisis de 64 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 82,732 pacientes y un seguimiento promedio de 29.7 ± 19.6 meses, se encontró que denosumab resultó en una mayor BMD en la columna vertebral (SMD -0.220; SE 3.379), seguido por pamidronato (SMD -5.662; SE 2.635) y zoledronato (SMD -10.701; SE 2.871). En la cadera, denosumab también mostró una mayor BMD (SMD -0.256; SE 3.184), seguido por alendronato (SMD -17.032; SE 3.191) e ibandronato (SMD -	Denosumab muestra una reducción del riesgo de 67% de fracturas en comparación con pamidronato, zoledronato, alendronato e ibandronato.

		17.250; SE 2.264). Para el fémur, denosumab resultó en una mayor BMD (SMD 0.097; SE 2.091), seguido por alendronato (SMD -16.030; SE 1.702) e ibandronato (SMD -17.000; SE 1.679).	
(27)	Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates	En un análisis de 2850 pacientes aleatorizados (1424 bisfosfonato y 1426 denosumab), se encontró que el cambio porcentual en la densidad mineral ósea (BMD) fue significativamente mayor para denosumab en comparación con los bisfosfonatos en cada sitio esquelético, con diferencias que oscilaron entre 0.6% y 2.0% ($p < 0.001$). La disminución porcentual en los niveles séricos de CTX-1 y PINP fue significativamente mayor para denosumab en comparación con los bisfosfonatos en los meses 1, 6 y 12 ($p < 0.0001$). En el grupo de denosumab, el cambio porcentual en CTX-1 al mes 1 se correlacionó significativamente con el cambio porcentual en BMD de la columna lumbar y la cadera total al mes 12. Las incidencias de eventos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento. Tres pacientes tuvieron fracturas femorales atípicas, uno del grupo de bisfosfonato y dos del grupo de denosumab, todos del estudio denosumab vs. ácido zoledrónico.	Los pacientes en el grupo de denosumab tienen el doble de riesgo (RR = 2) de sufrir fracturas femorales atípicas en comparación con aquellos en el grupo de bisfosfonato.
(28)	Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China)	En un metanálisis de alta calidad que incluyó 21 estudios con un total de 67,524 participantes y 13 intervenciones, se encontraron resultados con baja heterogeneidad ($\tau \leq 0.0747$) y sin inconsistencias (P de 0.097 a 0.941). Abaloparatide y teriparatide demostraron un riesgo significativamente menor de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con placebo, ranelato de estroncio, risedronato, raloxifeno, lasofoxifeno (0.25 mg/d y 0.5 mg/d), denosumab y alendronato, sin diferencias estadísticas entre ellos. El ácido zoledrónico y romosozumab fueron más efectivos que placebo, risedronato y alendronato en prevenir fracturas clínicas. Denosumab fue superior a placebo en la prevención de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, y en comparación con placebo, risedronato y alendronato en la prevención de fracturas clínicas. En términos de eventos adversos y eventos adversos graves.	Denosumab: RR = 0.5 para fracturas vertebrales, lo que indica una reducción del 50% en comparación con placebo.
(29)	Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis	En un metanálisis de 20 artículos seleccionados de una revisión de 144, se encontró que los bisfosfonatos redujeron el riesgo de fracturas vertebrales (OR agrupado = 0.50, IC del 95%: 0.36–0.71) y aumentaron significativamente la densidad mineral ósea (BMD) de la columna lumbar después de 1 año en un 4.42% frente a placebo (IC del 95%: 3.70%–5.14%). En la cadera, el aumento fue del 2.94% (IC del 95%: 2.13%–3.75%). Los resultados generales de estudios limitados para medicamentos no bisfosfonatos mostraron un aumento en la BMD, y raloxifeno disminuyó significativamente el riesgo de fracturas vertebrales clínicas subsiguientes.	Los pacientes tratados con bisfosfonatos tienen un 53% de riesgo de sufrir fracturas vertebrales en comparación con aquellos no tratados, lo que representa una reducción del riesgo del 47%.

Tabla 3. Elaborado por: Evelyn Cajamarca; Viviana Fernández



GRAFICA 2. Elaborado por Evelyn Cajamarca; Viviana Fernandez

En el diagrama de pastel se muestra que en un porcentaje del 100% que representa los 19 estudios, el 54% es decir 10 estudios muestran mayor eficacia a favor del denosumab, por otra parte, el 29% que representa 6 estudios muestra mayor eficacia a favor de los bifosfonatos y en un tercer apartado con 17% es decir 3 estudios muestran una similitud en la eficacia tanto del denosumab como de los bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis en mujeres post menopáusicas.

4. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se determinó la efectividad de denosumab frente a los bifosfonatos como tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, los estudios incluidos en esta revisión fueron recopilados mediante la búsqueda, tomando en cuenta las palabras claves, así como también los criterios de inclusión. Los mismos al final de la búsqueda sumaron un número de 19 estudios, y para hallar los resultados del estudio fueron comparados en base a la prevalencia de la eficacia del denosumab frente a los bifosfonatos tomando en cuenta las complicaciones como lo son las fracturas vertebrales y no vertebrales.

Los estudios indican que denosumab es superior a los bisfosfonatos en mejorar la BMD en la columna lumbar y el radio ultra-distal. En el estudio de Miller PD, et. (27), el denosumab mostró un mayor incremento porcentual en BMD en cada sitio esquelético, con diferencias que oscilaron entre 0.6% y 2.0% ($p < 0.001$). Además, denosumab resultó en una mayor disminución de los niveles séricos de CTX-1 y P1NP en comparación con los bisfosfonatos en los meses 1, 6 y 12.

Aunque denosumab mejora significativamente la BMD, no ofreció una ventaja significativa sobre los bisfosfonatos en la reducción de fracturas clínicas u osteoporóticas. La investigación de Thal Ka, et. (18) se encontró que no hubo una relación significativa entre los cambios en la BMD y las tasas de fractura para denosumab. Esto sugiere que los incrementos en BMD no siempre se traducen en una reducción proporcional de fracturas.

Otros medicamentos como el zoledronato (12) ha demostrado ser efectivo para prevenir la pérdida ósea tras la interrupción del denosumab, mostrando diferencias significativas en BMD y variaciones en los marcadores de recambio óseo y la incidencia de fracturas vertebrales. Abaloparatide y teriparatide (20), (25), (28) también han demostrado un riesgo significativamente menor de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con varios tratamientos, incluyendo denosumab y bisfosfonatos. Esto destaca la eficacia de los tratamientos basados en anabolismo óseo (BATs) para reducir el riesgo de fracturas. Autores resalta las ventajas de dosis mayores de teriparatide en términos de eficacia sin aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos graves (14), (15), (17).

La falta de correlación entre los aumentos en BMD y la reducción de fracturas clínicas plantea importantes implicaciones para el tratamiento de la osteoporosis. A pesar de que denosumab mejora significativamente la BMD, los clínicos deben considerar otros factores y tratamientos adicionales que aborden directamente la reducción del riesgo de fracturas. Además, este hallazgo resalta la necesidad de evaluar la eficacia de los tratamientos no solo en términos de aumento de BMD, sino también en la prevención efectiva de fracturas.

Estos resultados impactan significativamente el campo de estudio de la osteoporosis y su tratamiento. Destacan la importancia de enfoques terapéuticos integrales que vayan más allá de mejorar la densidad mineral ósea. 10 estudios muestran mayor eficacia a favor del denosumab, 6 estudios muestran mayor eficacia a favor de los bifosfonatos y los últimos 3 estudios muestran una similitud en la eficacia tanto del denosumab como de los bifosfonatos para el tratamiento de osteoporosis en mujeres post menopáusicas. Demostrando así la superioridad del denosumab frente a los bifosfonatos, al presentar un mayor aumento de BMD y reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Para futuros trabajos, es crucial investigar más a fondo las razones detrás de la falta de correlación entre el aumento de la BMD y la reducción de fracturas. También es importante explorar combinaciones de tratamientos que puedan ofrecer beneficios sinérgicos, mejorando tanto la BMD como la prevención de fracturas. Estudios a largo plazo y con mayor tamaño de muestra podrían proporcionar datos más robustos y conclusiones más definitivas. Adicionalmente, se deberían investigar los mecanismos subyacentes de los BATs y su impacto a largo plazo en la salud ósea y la prevención de fracturas.

5. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones fue la dificultad para acceder a estudios completos y de alta calidad. Muchos artículos eran de paga, lo que impidió su lectura y análisis completo, además, algunos estudios disponibles estaban incompletos o no cumplían con los criterios de elegibilidad necesarios para ser incluidos en esta revisión lo que restringió el alcance de la investigación y la diversidad de los datos analizados.

Otra limitación significativa fue la escasez de estudios realizados en el Ecuador que comparen directamente la eficacia del denosumab y los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. La mayoría de los estudios revisados provienen de otros contextos geográficos y poblacionales, lo que puede limitar la aplicabilidad de los resultados a la población ecuatoriana. Este vacío de investigación local subraya la necesidad de más estudios específicos en el contexto ecuatoriano para proporcionar datos más relevantes y aplicables.

Aunque se identificaron 19 artículos de buena calidad que permitieron llegar a una conclusión, la variabilidad en la calidad de los estudios incluidos sigue siendo una limitación. Algunos estudios presentaban problemas metodológicos, como tamaños de muestra pequeños, duraciones de seguimiento insuficientes y heterogeneidad en las poblaciones de estudio. Estas variaciones pueden afectar la robustez y generalización de los resultados.

La duración del seguimiento en muchos de los estudios fue variable y, en algunos casos, insuficiente para evaluar adecuadamente los efectos a largo plazo de los tratamientos. Además, la evaluación de eventos adversos no siempre fue exhaustiva o uniforme entre los estudios, lo que limita la comprensión completa de la seguridad a largo plazo de los medicamentos.

6. CONCLUSIONES

El proceso de selección de estudios revelado en el diagrama fue riguroso y exhaustivo, comenzando con 687 registros identificados a partir de bases de datos como Web of Science, Scopus y Scielo. Tras un cribado inicial y la eliminación de duplicados y estudios no relevantes, se revisaron 140 publicaciones, de las cuales 50 fueron consideradas elegibles para una revisión detallada. Finalmente, se seleccionaron 19 estudios completos, con una representación equilibrada de las bases de datos revisadas.

La inclusión de 19 estudios de alta calidad asegura que las conclusiones de esta revisión están basadas en datos sólidos y confiables, no obstante, la escasez de estudios realizados en el contexto ecuatoriano destaca la necesidad de más investigaciones locales para validar los hallazgos en poblaciones específicas.

A través de la revisión sistemática donde se evaluó la eficacia y seguridad del denosumab en comparación con los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas por medio de estudios clínicos y metaanálisis, denosumab demostró ser superior a los bisfosfonatos en mejorar la BMD en la columna lumbar y el radio ultra- distal, con incrementos porcentuales significativamente mayores. Además, denosumab resultó en una mayor disminución de los niveles séricos de CTX-1 y P1NP. Sin embargo, a pesar de los aumentos significativos en la BMD, denosumab no ofreció una ventaja significativa sobre los bisfosfonatos en la reducción de fracturas clínicas u osteoporóticas. Esto subraya la importancia de considerar múltiples factores al evaluar la eficacia de los tratamientos.

Futuras investigaciones deberían centrarse en realizar estudios comparativos directos y de largo plazo entre denosumab y bisfosfonatos, con poblaciones más homogéneas y criterios estandarizados. También es crucial aumentar la recolección y reporte de datos sobre eventos adversos para una evaluación más completa de la seguridad de los tratamientos. Además, es necesario explorar la relación entre los incrementos en BMD y la reducción de fracturas utilizando métodos más robustos y diversos marcadores de salud ósea.

Para el tratamiento de osteoporosis post menopáusica a nivel nacional disponemos de una variada cartera de medicamentos, entre ellos encontramos: el Denosumab de 60mg con un costo de 321 dólares, el mismo que es administrado cada 6 meses, por ende, para

poder adquirirlo de forma rutinaria se requiere una media de 54 dólares mensuales. Por otro lado, en el país los bifosfonatos disponibles son: el Alendronato sódico de 70 mg con un costo de 2.19\$ cada tableta, es decir, 8.76\$ mensuales; el Risedronato sódico de 150mg con un costo mensual de 26.86\$; el Ácido Zolendróico de 5mg con un costo de 338.90\$ al año, estimando un total de 0.92 centavos mensuales; y el Ibandronato de 150mg con un costo de 27.83\$ mensuales.

Basándonos en el actual salario básico unificado establecido de 460 dólares mensualmente, las opciones terapéuticas son de difícil acceso no solo por su precio sino también por su escasa disponibilidad en el mercado. Por lo tanto, cada paciente tendrá que hacer un análisis para adquirir el medicamento que mejor se ajuste a sus gastos sabiendo su costo mensual, ya que el apego continuo justifica la eficacia, seguridad y calidad que proporciona el medicamento.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Jiménez M, Henríquez C, Miranda F, Olmedo M, Ivanovic-Zuvic D, Florenzano P. Osteoporosis postmenopáusica: relevancia de la búsqueda estructurada de causas secundarias. *Rev Médica Chile*. mayo de 2022;150(5):597-602.
2. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 13 de abril de 2020; ldaa005.
3. Marcucci G. Antiresorptive Drugs' Role in Management of Postmenopausal Osteoporosis. En: Brandi ML, Khan A, editores. *Bone Metabolism, Parathyroid Glands, and Calcitropic Hormones* [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024 [citado 7 de mayo de 2024].
p. 1-20. (Endocrinology). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-19632-5_13-1
4. Rios C, Vargas S, Gonzales J, Vera C, Zuñiga A, Martinez J, et al. *Primer Consenso Ecuatoriano para el Manejo y Prevención de Osteoporosis*. 1.a ed. Vol. 1. Ecuador: Sociedad Ecuatoriana de Reumatología; 2022.
5. Franken Morales SS, Garcia Orrego AM, Valenzuela Barrantes L. Manejo de la osteoporosis en la edad posmenopáusica. *Rev Medica Sinerg*. 1 de noviembre de 2021;6(11):e718.
6. Elizondo MaA, Lopez E, Belanche J. *Revision Bibliografica sobre los factores de riesgo y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica*. 2021 [Internet]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/revision-bibliografica-sobre-factores-de-riesgo-y-la-prevencion-de-la-osteoporosis-postmenopausica/>
7. Blanch J, Casado E, Guañabens N, Carbonell C, Naves M, Burgos EC. DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS.
8. Vielma-Guevara JR. *Tratamiento de la osteoporosis. Revisión sistemática*. 2023;
9. Caires LTV, Dos Anjos ERTB, Da Silva FMA, Roriz FAS, Nunes G de C, Cavalcanti I de SCU, et al. Osteoporose na pós-menopausa e a utilização de

bisfosfonatos como opção terapêutica. *Braz J Health Rev.* 15 de agosto de 2023;6(4):17611-7.

10. Riancho J, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón J. Resumen ejecutivo de las Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner.* marzo de 2022;14(1):5-12

11. Kim J, Kim KM, Lim S, Kang MI, Baek KH, Min YK. Efficacy of bisphosphonate therapy on postmenopausal osteoporotic women with and without diabetes: a prospective trial. *BMC Endocr Disord.* 11 de abril de 2022;22(1):99.

12. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appelman-Dijkstra NM, Makras P. Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 1 de diciembre de 2019;34(12):2220-8.

13. Singh I, Jose V, Patel R, Arora S, Team IS 051 14 I. Denosumab biosimilar in postmenopausal osteoporotic women: A randomized, assessor-blind, active-controlled clinical trial. *Indian J Pharmacol.* febrero de 2021;53(1):6.

14. Cosman F, McMahon D, Dempster D, Nieves JW. Standard Versus Cyclic Teriparatide and Denosumab Treatment for Osteoporosis: A Randomized Trial. *J Bone Miner Res.* 1 de febrero de 2020;35(2):219-25.

15. Tsai JN, Lee H, David NL, Eastell R, Leder BZ. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 de octubre de 2019;7(10):767-75.

16. Jiang L, Dong J, Wei J, Liu L. Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 29 de noviembre de 2022;23(1):1027.

17. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg.* junio de 2019;66:1-11.

18. Thal KA, Nudy M, Moser EM, Foy AJ. Denosumab versus Bisphosphonates for Reducing Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med JABFM*. 8 de febrero de 2023;36(1):175-85.
19. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 10 de diciembre de 2018;104(5):1753-65.
20. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de mayo de 2019;104(5):1623-30.
21. Nicolopoulos K, Moshi MR, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) in patients with hormone-sensitive cancer receiving endocrine therapy, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 10 de enero de 2023;18(1):18.
22. Romero-Siguencia D, Capa-Capa M, Lituma PB, Bravo-Crespo D, Flores-García M, Ochoa- Coronel E. Metaanálisis de la eficacia de denosumab frente al alendronato en osteoporosis de mujeres postmenopáusicas. *FACSALUD-UNEMI*. 19 de diciembre de 2023;7(13):111-7.
23. Lin SY, Hung MC, Chang SF, Tsuang FY, Chang JZC, Sun JS. Efficacy and Safety of Postmenopausal Osteoporosis Treatments: A Systematic Review and Network Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. enero de 2021;10(14):3043.
24. Zhu Y, Huang Z, Wang Y, Xu W, Chen H, Xu J, et al. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review. *J Orthop Transl*. 1 de mayo de 2020;22:7-13.
25. Hernandez AV, Pérez-López FR, Piscoya A, Pasupuleti V, Roman YM, Thota P, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled

trials. *Maturitas*. 1 de noviembre de 2019;129:12-22.

26. Migliorini F, Maffulli N, Colarossi G, Eschweiler J, Tingart M, Betsch M. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg*. 27 de agosto de 2021;16(1):533.

27. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, Singer A, Czerwiński E, Bone HG, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 1 de enero de 2020;31(1):181-91.

28. Tan X, Wen F, Yang W, Xie JY, Ding LL, Mo YX. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for osteoporosis in postmenopausal women: a network meta-analysis (Chongqing, China). *Menopause*. agosto de 2019;26(8):929.

29. Wu CH, Hung WC, Chang IL, Tsai TT, Chang YF, McCloskey EV, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. *Bone Rep*. 1 de diciembre de 2020;13:100729.

30. Clark P, Carlos Rivera F, Méndez Sánchez L, Mendoza Gutiérrez CF, Vargas Neri JL, Carrillo Vázquez SM, et al. Osteoporosis severa: fundamentos para su terapia farmacológica en México. *Reumatol Clínica*. febrero de 2021;17(2):97-105.

31. Arroyo Pineda V, Tofiño Gonzales L, De la hija Diaz M. Reevaluación del denosumab para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres con riesgo elevado de fractura. 2020; Disponible en:

https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem_1_2020_reevaluacion_del_denosumab_para_el.pdf

32. Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. *JAMA Netw Open*. 19 de abril de 2019;2(4):e192416.

33. Casado E, Neyro J. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias.

Rev Osteoporos Metab Miner. diciembre de 2021;13(4):107-16.

34. Zhang N, Zhang ZK, Yu Y, Zhuo Z, Zhang G, Zhang BT. Pros and Cons of Denosumab Treatment for Osteoporosis and Implication for RANKL Aptamer Therapy. *Front Cell Dev Biol.* 14 de mayo de 2020;8:325.

35. Jiang L, Dong J, Wei J, Liu L. Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 29 de noviembre de 2022;23(1):1027.

36. Kim J, Kim KM, Lim S, Kang MI, Baek KH, Min YK. Efficacy of bisphosphonate therapy on postmenopausal osteoporotic women with and without diabetes: a prospective trial. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2022;22(1):99.

37. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, Singer A, Czerwiński E, Bone HG, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* enero de 2020;31(1):181-91.

38. Thal KA, Nudy M, Moser EM, Foy AJ. Denosumab versus Bisphosphonates for Reducing Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med.* 8 de febrero de 2023;36(1):175-85.

39. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de mayo de 2019;104(5):1753-65.

40. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de mayo de 2019;104(5):1623-30.

41. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor

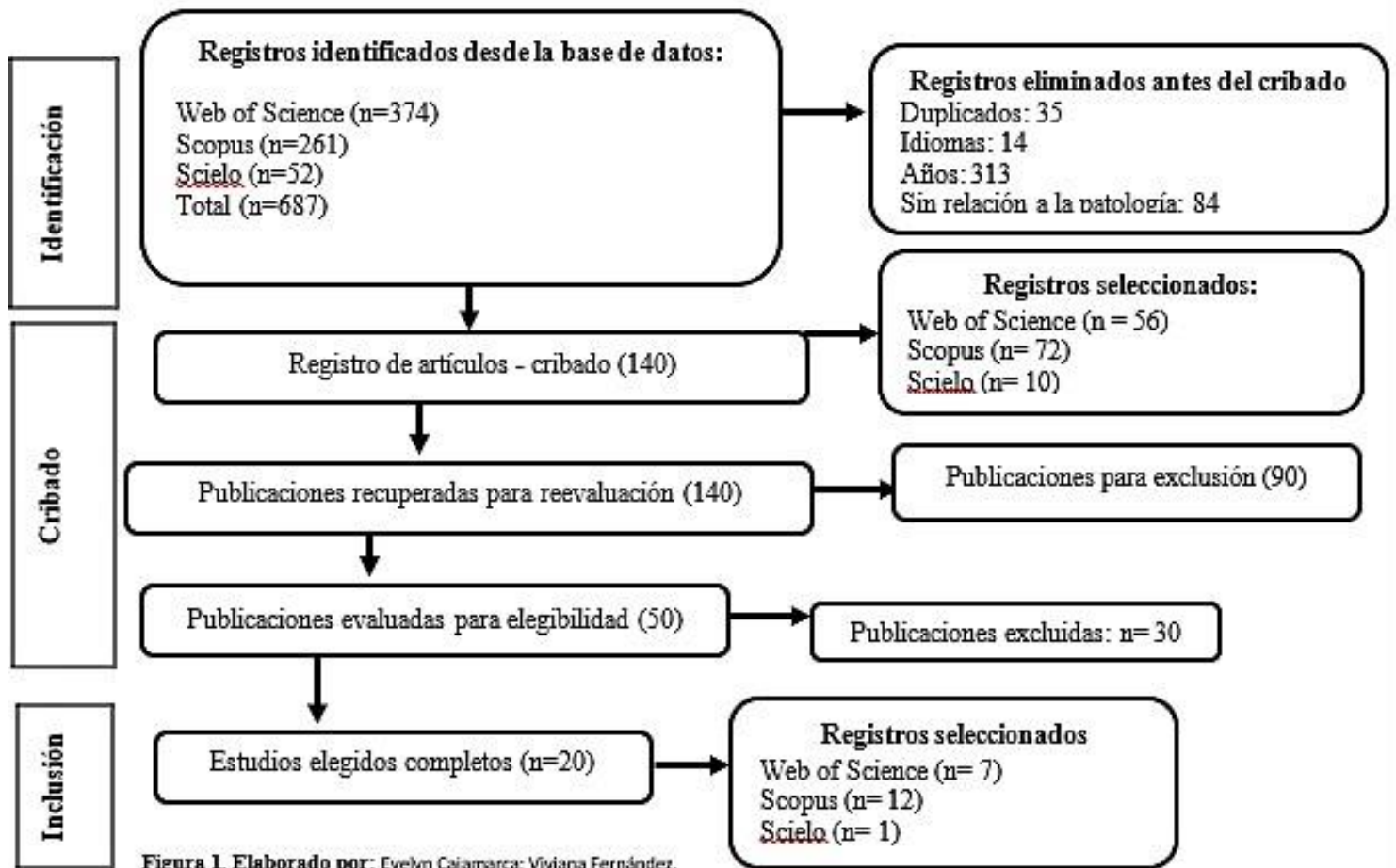
Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 5 de abril de 2023;112(6):631-46.

42. Romero-Siguencia D, Capa-Capa M, Blandin Lituma P, Bravo-Crespo D, Flores-García M, Ochoa-Coronel E. Metaanálisis de la eficacia de denosumab frente al alendronato en osteoporosis de mujeres postmenopáusicas. *FACSALUD-UNEMI.* 17 de diciembre de 2023;7(13):111-7.

43. Barbosa A de M, Hércules AJ. Eficácia e segurança do denosumabe comparado aos bifosfonados orais para tratamento de osteoporose e prevenção de fraturas: revisão rápida de evidências. *Rev Científica Esc Estadual Saúde Pública Goiás Cândido Santiago* [Internet]. 12 de agosto de 2020 [citado 9 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/220/30>

8. ANEXOS

3.1. Diagrama de flujo



Evelyn Ximena Cajamarca Guichay portadora de la cédula de ciudadanía N° **0105580013**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Efectividad de denosumab versus bifosfonatos en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis, Revisión Sistemática**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 30 de julio de 2024



Evelyn Ximena Cajamarca Guichay

C.I. 0105580013

Joselyne Viviana Fernández Verdugo portadora de la cédula de ciudadanía N° 0302200464. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “Efectividad de denosumab versus bifosfonatos en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis, Revisión Sistemática” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, Intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 30 de julio de 2024



Joselyne Viviana Fernández Verdugo

C.I. 0302200464