

**Estudio de casos y controles sobre el riesgo de
fractura atípica de fémur asociada al uso de
bifosfonatos**

Código de protocolo: T13 VAL-SI

Versión: 01

Fecha: 27 de enero de 2015

Índice

1.	Título	1
2.	Equipo investigador	1
3.	Financiación	1
4.	Justificación	2
5.	Objetivos	3
6.	Método	3
	6.1. Diseño	3
	6.2. Variables	8
	6.3. Tamaño de la muestra	9
	6.4. Análisis estadístico	9
7.	Protección de los pacientes	9
8.	Clasificación de Estudio Posautorización	10
9.	Referencias	10

1. Título

Estudio de casos y controles sobre el riesgo de fractura atípica de fémur asociada al uso de bifosfonatos

2. Equipo investigador

Investigador principal: Dra. Consuelo Pedrós Cholvi
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari de Bellvitge

Investigador colaborador: Dra. María de los Ángeles Quijada Manuitt
Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge

Dra. Rosa Morros
Unidad de Estudios del Medicamento
Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol

Dra. María Giner-Soriano
Unidad de Estudios del Medicamento
Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol

Dr. Jesús Delgado
Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge

Dra. Marcela Manriquez
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari de Bellvitge

Dr. Lluís Murgui
Subdirección de Organización y Sistemas
Hospital Universitari de Bellvitge

Jorge Albert Cristobal
Sistemas de información
Hospital Universitari de Bellvitge

Nuria Arreba Calvo
Sistemas de información
Hospital Universitari de Bellvitge

Dr. Josep Maria Arnau
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari de Bellvitge

3. Financiación

Este estudio de investigación no dispone de financiación específica.

4. Justificación

En la actualidad, los bifosfonatos son considerados el tratamiento estándar de la osteoporosis en pacientes postmenopáusicas menores de 65 años sin fracturas previas. En mujeres con osteoporosis, el alendronato y el risendronato reducen las fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera.¹

El uso de los bifosfonatos no está exento de complicaciones. Entre los acontecimientos adversos más relevantes destacan la afectación de la mucosa del aparato digestivo superior (esofagitis, erosiones esofágicas, gastritis, úlceras gástricas y duodenitis). Asimismo, el uso a largo plazo de estos fármacos se ha asociado con reacciones adversas entre las que destacan la osteonecrosis mandibular y las fracturas atípicas.²

Un metanálisis publicado recientemente ha ofrecido una estimación del riesgo relativo (RR) de fractura atípica femoral (subtrocantérea o de diáfisis femoral) asociado al uso de bifosfonatos de 1,70 (intervalo de confianza al 95 % [IC 95%] 1,22-2,37). Para el uso prolongado (definido como el uso durante ≥ 5 años), el RR estimado fue de 1,62 (IC 95% 1,29-2,04).³

La mayoría de las fracturas asociadas al uso prolongado de bifosfonatos se localizan en el tercio proximal de la diáfisis femoral, aunque pueden aparecer en cualquier otra localización de la diáfisis, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal. Estas fracturas pueden aparecer después de un traumatismo de baja energía o de forma espontánea. Además, con frecuencia son bilaterales, pudiendo ser completas o incompletas.⁴

Como posibles factores de riesgo se han propuesto comorbilidades como el hiperparatiroidismo, la diabetes o la artritis reumatoide, así como el tratamiento concomitante con glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones o terapia antiresortiva múltiple.^{5,6}

La mayoría de los datos de eficacia de los bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas proceden de estudios de duración inferior a 5 años.⁷⁻¹⁰ Existe escasa evidencia de la eficacia del tratamiento con bifosfonatos más allá de dicho periodo. Un estudio reciente no mostró diferencias entre las tasas de fracturas de las mujeres que interrumpieron el tratamiento con alendronato después de 5 años respecto a las que lo continuaron más allá de este periodo.¹¹ Sin embargo, como comentamos previamente existe evidencia que demuestra que el uso prolongado de bifosfonatos se asocia con reacciones adversas graves como las fracturas atípicas femorales.

Teniendo en cuenta que la incidencia de fracturas subtrocantéreas en mujeres de edad ≥ 65 años se ha estimado en 3 casos por 10.000 personas-año,⁴ el número anual de casos esperables en Cataluña es de 230. Asumiendo una prevalencia de consumo de bifosfonatos de alrededor del 10% en esta población¹² y un RR de fractura atípica asociado al uso prolongado de 1,62 (IC 95% 1,29-2,04), entre 6 y 22 casos anuales en mujeres de edad ≥ 65 años serían evitables si la duración del uso de bifosfonatos no superase los 5 años.

Un estudio sobre el riesgo de fractura atípica asociada al uso prolongado de bifosfonatos orales con datos locales permitiría caracterizar el problema en nuestro medio (Área Metropolitana Sur del Institut Català de la Salut [ICS]). Además, en este estudio se podrían analizar otros factores de riesgos no bien estudiados hasta el momento, como por ejemplo las enfermedades que cursan con malabsorción intestinal.

Adicionalmente, este estudio permitirá evaluar la factibilidad de llevar a cabo estudios observacionales de investigación en farmacoepidemiología utilizando la Data Warehouse de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur-ICS.

5. Objetivos

Objetivo general

Evaluación de la asociación entre la exposición prolongada a bifosfonatos orales y fracturas atípicas de fémur en mujeres de 50 años o mayores.

Objetivos específicos

Objetivo principal

Estimar el riesgo de fracturas atípicas de fémur por la exposición prolongada a bifosfonatos orales.

Objetivos secundarios

- Estimar la incidencia de fracturas atípicas de fémur en pacientes expuestas y no expuestas a bifosfonatos.
- Evaluar la relación entre la duración del uso de bifosfonatos y el riesgo de fracturas atípicas de fémur.
- Analizar los factores de riesgo de fractura atípica asociado al uso de bifosfonatos.
- Describir el patrón de uso de los bifosfonatos orales.
- Analizar la factibilidad de llevar a cabo un estudio observacional de investigación en farmacoepidemiología utilizando el Data Warehouse de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur-ICS.

6. Método

6.1. Diseño

Tipo de estudio

El presente es un estudio de casos y controles en una base de datos (Data Warehouse de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur-ICS).

La Data Warehouse de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur-ICS es una base de datos informatizada de registros médicos asistenciales con finalidad administrativa y asistencial que integra la información proveniente de atención primaria contenida en el sistema de información E-CAP y la procedente de atención hospitalaria contenida en el sistema de información Argos. La Gerencia Territorial Metropolitana Sur comprende el conjunto de centros y servicios sanitarios del ICS en el municipio de Hospitalet de Llobregat y las comarcas del Baix Llobregat, Alt Penedès y Garraf. Incluye la Dirección de Atención Primaria Costa de Ponent, con 54 equipos de atención primaria y 17 unidades asistenciales de apoyo, el Hospital Universitari de Bellvitge y el Hospital de Viladecans, dando cobertura a una población de aproximadamente 1.815.000 personas. La Data Warehouse incluye información sobre la identificación de los pacientes, sus datos demográficos y antropométricos, los diagnósticos clínicos, los procedimientos diagnósticos, los resultados de pruebas de laboratorio, las intervenciones terapéuticas,

los medicamentos prescritos en atención primaria y los medicamentos prescritos y administrados en el hospital. Además, la base de datos dispone de sistemas de control de calidad de la información registrada.

Período del estudio

De abril de 2010 a diciembre de 2014.

Definición de caso

Los casos se definirán como mujeres de edad ≥ 50 años con un episodio de ingreso hospitalario por una fractura femoral atípica durante el período de estudio. Las fracturas femorales atípicas se identificarán a través de los diagnósticos hospitalarios de fractura subtrocantérea cerrada y fractura cerrada de la diáfisis femoral (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1).

Se considerará como fractura femoral atípica aquella que se haya producido en un lugar no habitual para una fractura osteoporótica. Se excluirán de la definición las fracturas de cuello femoral, las intertrocantéreas con extensión espiral subtrocantérea, las fracturas patológicas asociadas con tumores óseos primarios o metastásicos y las fracturas periprotésicas. Deberán cumplirse todos los criterios diagnósticos mayores que se detallan a continuación:⁴

- Localización en cualquier punto de la diáfisis femoral, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal.
- Trauma mínimo equivalente a una caída desde la propia altura o menor o bien ausencia de traumatismo.
- Trazo transversal o ligeramente oblicuo.
- Sin conminución.

El diagnóstico de fractura femoral atípica será validado por un médico especialista en Radiología del Hospital Universitari de Bellvitge en una muestra constituida por el 25% de casos seleccionada al azar de entre los casos identificados.

Se excluirán:

- pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos al alta (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1):
 - fractura supracondílea cerrada,
 - fractura transcervical cerrada,
 - fractura pertrocantérea cerrada,
 - fractura cerrada de cuello de fémur de parte no especificada,
 - fractura cerrada del extremo distal del fémur no supracondílea,
 - fractura periprotésica,
 - fracturas asociadas a traumatismos de alto impacto: fractura abierta de diáfisis femoral, pertrocantérea o del extremo distal del fémur,
 - fracturas asociadas a accidentes, caídas accidentales o sobrecarga, o
 - fractura patológica de fémur o de cuello de fémur;

- pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos como antecedentes patológicos (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1):
 - fractura supracondílea cerrada,
 - fractura transcervical cerrada,
 - fractura pertrocantérea cerrada,
 - fractura cerrada de cuello de fémur de parte no especificada,
 - fractura cerrada del extremo distal del fémur no supracondílea,
 - fractura periprotésica,
 - prótesis articular de cadera o rodilla,
 - enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana (VIH),
 - neoplasia,
 - hiperparatiroidismo,
 - osteomalacia,
 - trastornos del metabolismo del fósforo,
 - epilepsia,
 - enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal,
 - osteítis deformante o enfermedad de Paget,
 - osteodistrofia,
 - trasplante de órganos o tejidos o
 - cirugía bariátrica;
- pacientes que no correspondan a la población de referencia del Área Metropolitana Sur-ICS.

Definición de controles

Se definirán los controles como mujeres de edad ≥ 50 años procedentes del mismo centro de atención primaria que los casos.

Se excluirán:

- pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos como antecedentes patológicos (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1):
 - fractura supracondílea cerrada,
 - fractura transcervical cerrada,
 - fractura pertrocantérea cerrada,
 - fractura cerrada de cuello de fémur de parte no especificada,
 - fractura cerrada del extremo distal del fémur no supracondílea,
 - fractura periprotésica,
 - prótesis articular de cadera o rodilla,
 - enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana (VIH),
 - neoplasia,

- hiperparatiroidismo,
 - osteomalacia,
 - trastornos del metabolismo del fósforo,
 - epilepsia,
 - enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal,
 - osteítis deformante o enfermedad de Paget,
 - osteodistrofia,
 - trasplante de órganos o tejidos o
 - cirugía bariátrica;
- pacientes que no correspondan a la población de referencia del Área Metropolitana Sur-ICS.

Se elegirán al azar cuatro controles por caso. Los casos y controles serán emparejados por la edad (con un margen de 2 años; en el caso de no encontrar todos los controles necesarios, el margen será ampliado a 3 años) y el centro de atención primaria de referencia.

Fuentes y métodos de identificación de los casos y los controles

Los casos y los controles que cumplan con los criterios de elegibilidad serán seleccionados a través de la Data Warehouse de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur-ICS. El registro de los diagnósticos de alta y los antecedentes patológicos en esta base de datos se encuentran codificados mediante la 9ª y 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10). Los diagnósticos de alta y los antecedentes patológicos codificados a nivel hospitalario utilizan el CIE-9 y los codificados en atención primaria el CIE-10.

Definición de día índice

Para los casos el día índice se definirá como el día del ingreso al hospital. Para los controles el día índice será el mismo que para el caso con el que fueron emparejados.

Definición de exposición a bifosfonatos

La exposición a bifosfonatos orales (ácido etidróico, clodróico, alendróico, tiludróico, ibandróico o risedróico) se calculará según la fecha de la última prescripción y el día índice. Se clasificará en exposición prolongada, exposición media y exposición baja, que son categorías excluyentes.

La exposición prolongada a bifosfonatos orales se definirá como la prescripción activa durante ≥ 36 meses (continuos o discontinuos) en el periodo de 42 meses previos al día índice. La exposición media se definirá como la prescripción activa durante un período de ≥ 12 y < 36 meses (continuos o discontinuos) en el periodo de 42 meses previos al día índice. La exposición baja se definirá como la prescripción activa durante < 12 meses (continuos o discontinuos) en el periodo de 42 meses previos al día índice.

Se distinguirá entre uso actual, uso no actual y no uso, que son categorías excluyentes. El uso actual será definido como la prescripción activa durante los 6 meses previos al día índice. El uso no actual se definirá como la prescripción activa más de 6 meses antes del día índice. El no uso se definirá como la ausencia de prescripciones.

Definición de exposición a glucocorticoides

Se definirá la exposición a glucocorticoides como la prescripción activa durante al menos tres meses en el año previo al día índice.

Definición de exposición a inhibidores de la bomba de protones

Se definirá la exposición a inhibidores de la bomba de protones (IBP) como la prescripción activa durante al menos seis meses en el año previo al día índice.

Definición de exposición a tiazolidindionas

Se definirá la exposición a tiazolidindionas como la prescripción activa durante al menos seis meses en el año previo al día índice.

Definición de exposición a antidepresivos

Se definirá la exposición a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o antidepresivos tricíclicos como la prescripción activa durante al menos seis meses en el año previo al día índice.

Definición de exposición a heparina de bajo peso molecular

Se definirá la exposición a heparina de bajo peso molecular (HBPM) como la prescripción activa durante al menos seis meses en el año previo al día índice.

Definición de exposición a ansiolíticos e hipnóticos

Se definirá la exposición a ansiolíticos e hipnóticos y/o sedantes como la prescripción activa el día índice.

Definición de exposición a antiosteoporóticos concomitantes

Se definirá la exposición a otros antiosteoporóticos como la prescripción de calcitoninas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, análogos de hormonas paratiroideas, agentes que afectan la estructura ósea y la mineralización (p. ej. ranelato de estroncio o denosumab) durante al menos seis meses en el año previo al día índice.

Definición de exposición a tratamiento hormonal sustitutivo

Se definirá la exposición a tratamiento hormonal sustitutivo como la prescripción activa durante al menos seis meses en el año previo al día índice.

6.2. Variables

6.2.1 Variables observadas

- **Datos de hospitalización:** fecha de ingreso hospitalario, diagnóstico al alta.
- **Datos demográficos:** edad (años).
- **Datos antropométricos:** peso (kg) (última determinación en los dos años previos al día índice), talla (cm).
- **Datos sobre hábitos tóxicos:** consumo de tabaco, consumo de alcohol.
- **Datos clínicos:** antecedentes de hepatopatía leve, hepatopatía moderada-grave, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, hemiplejía, enfermedad del tejido conectivo, diabetes con o sin complicaciones de órgano diana, hipertiroidismo, enfermedad ulcero-péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción intestinal, enfermedad pulmonar crónica, artritis reumatoide y fractura de columna vertebral (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1). Estos diagnósticos se identificarán mediante la CIE-9 y/o CIE-10. La versión del diccionario dependerá de si los diagnósticos fueron codificados a nivel hospitalario o de atención primaria (CIE-9 y CIE-10, respectivamente).
- **Datos sobre la medicación prescrita.** Los medicamentos serán identificados mediante el diccionario ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*)¹³ (véanse los códigos ATC en el Anexo 2). Se recogerá la fecha de las prescripciones de todas las exposiciones medicamentosas de interés, la pauta prescrita y el contenido total del envase prescrito.
- **Datos de exploraciones complementarias:** creatinina ($\mu\text{mol/L}$) (las tres determinaciones más recientes dentro de los dos años previos al día índice), valor T de la densitometría ósea (DMO).

6.2.1 Variables medidas

- **Índice de masa corporal:** se calculará a partir del peso y la talla de acuerdo a la siguiente fórmula: $\text{peso (kilogramos)}/\text{talla}^2$ (metros).¹⁴
- **Índice de comorbilidad de Charlson:** se calculará a partir de la puntuación ponderada acumulada basada en la presencia de diversas comorbilidades.¹⁵
- **Tasa de filtrado glomerular:** se calculará a partir de la concentración de creatinina plasmática y mediante la ecuación de la Modification of Diet in Renal Disease.¹⁶
- **Grado de la osteoporosis:** se categorizará según los criterios diagnósticos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) que se detallan a continuación:¹⁷

Categoría	Definición
Normal	DMO entre +1 y > -1 DE del promedio de población adulta joven
Osteopenia	DMO entre -1 y -2,5 DE del promedio de población adulta joven
Osteoporosis	DMO < -2,5 DE del promedio de población adulta joven
Osteoporosis grave	DMO < -2,5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico

DMO: densitometría ósea; DE: desviación estándar

6.3. Tamaño de la muestra

Asumiendo una prevalencia de exposición a bifosfonatos orales del 10% al 15% en mujeres postmenopáusicas, se ha calculado que para estimar un riesgo de fractura atípica asociado al uso prolongado de bifosfonatos orales con un OR ≥ 3 , una confianza del 95% y una potencia del 80% se necesitarían entre 57 y 76 casos y cuatro controles por cada caso (228 a 304 controles).

6.4. Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo global en casos y controles de todas las variables recogidas. Los resultados se expresarán mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y mediante media, desviación estándar, mediana, distancia intercuartílica y rango para las variables cuantitativas. La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se evaluará mediante métodos gráficos (diagramas de probabilidad y diagramas cuantil-cuantil).

Se estimará la incidencia de fractura atípica de fémur en mujeres de edad ≥ 50 años expuestas y no expuestas a bifosfonatos orales a partir del número de pacientes incluidas en el estudio que presenten tal patología y, respectivamente, el número total de mujeres expuestas y no expuestas a bifosfonatos orales en la población de origen.

Se analizarán mediante regresión logística el riesgo de fracturas atípicas de fémur asociado al uso de bifosfonatos orales para diferentes categorías de duración de uso. Se tendrán en cuenta como covariables las siguientes: edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico, consumo de alcohol, índice de comorbilidad de Charlson, diabetes, hipertiroidismo, enfermedad ulcero-péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción intestinal, enfermedad pulmonar crónica, artritis reumatoide, grado de la osteoporosis y exposición a glucocorticoides, IBP, tiazolidindionas, antidepresivos, HBPM, ansiolíticos e hipnóticos, antiosteoporóticos y tratamiento hormonal sustitutivo.

7. Protección de los pacientes

El tratamiento de la información se realizará de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. La persona encargada de la extracción de los datos a partir de la Data Warehouse se encargará de codificar el identificador de las pacientes que sean incluidas en el estudio mediante un algoritmo cifrado. De ese modo, la información contenida en la base de datos estará completamente anonimizada y los ficheros analizables no contendrán ningún dato de carácter personal que permita la identificación de las pacientes. En la base de datos, las paciente se identificará únicamente por el código de asignación del estudio. El nombre de la paciente no aparecerá en ningún informe, publicación o comunicación de resultados del estudio.

En dos ocasiones durante el estudio se requerirá decodificar el identificador de las pacientes. La primera será para poder acceder al valor T de las DMO de aquellas pacientes a los que se les haya practicado esta prueba, debido a que sus resultados no son una variable estructurada (se encuentran en formato texto). La segunda ocasión será para acceder a los estudios de imagen de la muestra seleccionada de casos para la validación del diagnóstico.

Al tratarse de un estudio observacional de casos y controles retrospectivo, la obtención del consentimiento informado requeriría poner en marcha medios desproporcionados que harían inviable la realización del estudio debido al carácter poblacional de los controles y a que en el momento de la realización del estudio los casos ya no se encuentran ingresados en el hospital. En aras de un adecuado equilibrio entre el interés científico del estudio, los derechos del paciente, la utilización óptima de los recursos disponibles y la dificultad para la obtención del consentimiento informado, se propone la exención de la obtención del consentimiento informado.

El estudio se llevará a cabo según la normativa legal vigente y se iniciará una vez obtenida la aprobación del CEIC.

8. Clasificación de Estudio Posautorización

En cumplimiento de la normativa legal vigente (Real Decreto 577/2013 y Orden SAS/3470/2009), se solicitará a la AEMPS la clasificación del estudio como Estudio posautorización de tipo observacional.

9. Referencias

1. Gonzalez J, Guanabens N, Gomez C, del Rio L, Muñoz M, Delgado M et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp* 2008; 208 (supl 1): 1-24.
2. Vidal MA, Medina C y Torres LM. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18: 43-55.
3. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1729-37.
4. Shane E, Burr D, Ebling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-94.
5. Black DM1, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761-71.
6. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1-23.
7. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing

- vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
8. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
 9. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
 10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
 11. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.
 12. Datos procedentes de la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) del Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol.
 13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Disponible en: <http://www.whocc.no>. Accedido el 21 de noviembre de 2014.
 14. Bartolomei C, Aranalde G, Keller L. Manual Corpus de Medicina Interna. 1a edición. Rosario: Corpus Editorial Distribuidora; 2006.
 15. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
 16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-70, 1999.
 17. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series 1994; 843: 1-129.

Anexo I. Códigos de identificación de los diagnósticos

Tabla 1. Criterios de inclusión de los casos

Código CIE-9	Diagnóstico al alta
820.22	Fractura subtrocantérea cerrada
821.0x	Fractura cerrada de la diáfisis femoral

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 2. Criterios de exclusión de los casos

Código CIE-9	Diagnóstico al alta
820.0x	Fractura transcervical, cerrada
820.1x	Fractura transcervical, abierta
820.20	Trazo trocantéreo, no especificada
820.21	Trazo intertrocantéreo
820.3x	Fractura pertrocantérea, abierta
820.8	Fractura cerrada de parte no especificada del cuello del fémur
820.9	Fractura abierta de parte no especificada del cuello del fémur
821.20	Fractura de extremo distal de fémur, parte no especificada
821.21	Fractura de cóndilo femoral
821.22	Fractura del extremo distal de fémur
821.23	Fractura supracondílea de fémur
821.29	Otras fracturas múltiples de extremo distal de fémur
821.3x	Fractura abierta de extremo distal
733.14	Fractura patológica de cuello de fémur
733.15	Fractura patológica de otras partes especificadas del fémur
733.96	Fractura por sobrecarga del cuello femoral
733.97	Fractura por sobrecarga de la diáfisis del fémur
996.44	Fractura periprotésica en torno a prótesis articular
E800 a E807	Accidentes ferroviarios
E810 a E819	Accidentes de tráfico de vehículos motorizados
E820 a E825	Accidentes no de tráfico de vehículos motorizados
E826 a E829	Otros accidentes de vehículos de carretera
E830 a E838	Accidentes de medio de transporte acuático
E840 a E848	Accidentes de transporte aéreos y espaciales

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 3. Criterios de exclusión de los casos

Código CIE-9	Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
820.0x	S72.0	Fractura transcervical, cerrada
820.20	S72.1	Fractura de extremo distal de fémur, parte no especificada
821.20	S72.409A	Fractura de extremo distal de fémur, parte no especificada
821.21	S72.413A, S72.416A	Fractura de cóndilo femoral
821.22	S72.443A, S72.446A	Fractura del extremo distal de fémur
821.23	S72.453A, S72.456A	Fractura supracondílea de fémur
820.8	S72.009A	Fractura cerrada de parte no especificada del cuello del fémur
-	M80.xx	Osteoporosis con fractura patológica
733.14	M84.459A	Fractura patológica de cuello de fémur
733.15	M84.453A	Fractura patológica de otras partes especificadas del fémur
733.96	M84.359A	Fractura por sobrecarga del cuello femoral
733.97	M84.353A	Fractura por sobrecarga de la diáfisis del fémur
996.44	T84.049	Fractura periprotésica en torno a prótesis articular
81.51 a 51.53 o la combinación de 996.77 y V43.64	0SR90Jx, 0SRS0x, 0SRRx, 0SW9x, Z96.649	Prótesis interna de articulación de cadera
81.54, 51.55 o la combinación de 996.77 y V43.65	0SRCx, 0SRTx, 0SRUx, 0SRVx, 0SRWx, Z96.659	Prótesis interna de articulación de rodilla
042, 079.53	B20 a B24, B97.35	Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana
140 a 239	C00 a C97, D00 a D48	Neoplasia
252.0x, 259.3x, 588.81	E21.x, E34.2, N25.81	Hiperparatiroidismo
268.2x	M83.9, E55.0	Osteomalacia
275.3	E83.3x	Trastornos del metabolismo del fósforo
345.x, 780.3x	G40, G41, R56	Epilepsia y crisis recurrentes
585.4, 585.5, 585.6	N18.4, N18.5, N18.6	Enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal
E879.1, 39.35	Y84.1, 5A1D00Z, 5A1D60Z	Diálisis renal
731.0	M88.9	Osteítis deformante o enfermedad de Paget
756.5x	Q78.9	Osteodistrofia
V42	Z94.x	Trasplante de órganos o tejidos
V45.3, V45.86	Z98.0, Z98.84	Estado de cirugía bariátrica

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica; CIE-10: CIE 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 4. Criterios de exclusión de los controles

Código CIE-9	Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
820.0x	S72.0	Fractura transcervical, cerrada
820.20	S72.1	Fractura de extremo distal de fémur, parte no especificada
820.21	S72.0	Fractura de extremo distal de fémur, parte no especificada
820.22	S72.2	Fractura subtrocantérea cerrada
820.8	S72.8	Fractura cerrada de parte no especificada del cuello del fémur
821.0x	S72.309A	Fractura cerrada de la diáfisis femoral
821.20	S72.409A	Fractura de extremo distal de fémur, parte no especificada
821.21	S72.413A, S72.416A	Fractura de cóndilo femoral
821.22	S72.443A, S72.446A	Fractura del extremo distal de fémur
-	M80.xx	Osteoporosis con fractura patológica
733.14	M84.459A	Fractura patológica de cuello de fémur
733.15	M84.453A	Fractura patológica de otras partes especificadas del fémur
733.96	M84.359A	Fractura por sobrecarga del cuello femoral
733.97	M84.353A	Fractura por sobrecarga de la diáfisis del fémur
996.44	T84.049A	Fractura periprotésica en torno a prótesis articular
81.51 a 51.53 o la combinación de 996.77 y V43.64	0SR90Jx, 0SRS0x, 0SRRx, 0SW9x, Z96.649	Por prótesis interna de articulación de cadera
81.54, 51.55 ó la combinación de 996.77 y V43.65	0SRCx, 0SRTx, 0SRUx, 0SRVx, 0SRWx, Z96.659	Por prótesis interna de articulación de rodilla
042, 079.53	B20 a B24, B97.35	Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana
140 a 239	C00 a C97, D00 a D48	Neoplasia
252.0x, 259.3x, 588.81	E21.x, E34.2, N25.81	Hiperparatiroidismo
268.2x	M83.9, E55.0	Osteomalacia
275.3	E83.3x	Trastornos del metabolismo del fósforo
345.x, 780.3x	G40, G41, R56	Epilepsia y crisis recurrentes
585.4, 585.5, 585.6	N18.4, N18.5, N18.6	Enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal
E879.1, 39.35	Y84.1, 5A1D00Z, 5A1D60Z	Diálisis renal
731.0	M88.9	Osteítis deformante o enfermedad de Paget
756.5x	Q78.9	Osteodistrofia
V42	Z94.x	Trasplante de órganos o tejidos
V45.3, V45.86	Z98.0, Z98.84	Estado de cirugía bariátrica

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica; CIE-10: CIE 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 5. Otros diagnósticos de interés

Código CIE-9	Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
0.74, 571.0, 571.1, 571.3, 571.4, 571.8, 571.9, 572.0, 573	B18.x, K70, K70.0, K70.1, K70.9, K71, 72.00, K73.x, K74.1, K75.0, K76.0, K76.1, K76.8, K76.9	Hepatopatía leve
570, 571.2, 571.5 y 571.6, 456.0 a 456.2, 572.2, 572.3, 572.4	K70.3, K74.0, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6, K76.2, I85, K91, K76.6, K76.7	Hepatopatía moderada-grave
410.x, 411.1, 412, 414.9	I21.x a I25.x	Infarto de miocardio
428.x	I50.x	Insuficiencia cardíaca
443.x	I70.x, I73.x, I74.x	Enfermedad arterial periférica
430 a 438.x	I60x a I69x	Enfermedad cerebrovascular
290.x a 294.x, 331.x	F00.x a F03.x, G30.x, G31.1	Demencia
342, 342.x, 438.2x	G81.x, I69.05xx	Hemiplejía
710.x	M30.x a M36.x, Q79.6, Q87.4	Enfermedad del tejido conectivo
249, 249.0 a 249.3, 250, 250.0 a 250.3	E10.9 y E11.0x, E13.0x, E13.1x, E14	Diabetes no complicada (sin lesión de órgano diana)
249.4 a 249.9, 250.4 a 250.9, 337.1, 353.5, 354.0 a 355.9, 357.2, 362.01 a 362.07, 365.44, 366.41, 369.00 a 369.9, 443.81, 536.3, 581.81, 583.81, 585.1 a 585.9, 713.5, 785.4	E10.2 a E10.8, E11.2x a E11.8, E13.2x a E13.8, G59.0, G73.0, G99.0, H28.0, H36.0, M14.2, M14.6, N08.3	Diabetes complicada (con lesión de órgano diana)
531.x a 534.x	K25.x a K28.x	Enfermedad ulcerosa
242.x, 245.x	E05.x, E06.x	Hipertiroidismo
579.x	K90.x	Malabsorción intestinal (incluye celiacía)
555.x, 556.x	K50.x, K51.x	Enfermedad inflamatoria intestinal
490 a 496.x, 500 a 506.x, 508.x, 515 a 517.x, 518.83	J40.x a J47.x, M05.1x	Enfermedad respiratoria crónica (todas aquellas que condicionan a una larga evolución indistinto del patrón)
714.x	M05.x, M06.x	Artritis reumatoide
805.0, 805.2, 805.4, 805.6, 805.8, 806.0, 806.2, 806.4, 806.6, 806.8	S12.0x, S22.0x, S22.10, S32.0x	Fractura de columna vertebral
733.13	M48.50x, M80.08x	Fractura patológica vertebral

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica; CIE-10: CIE 10ª Revisión Modificación Clínica

Anexo II. Códigos de identificación de prescripciones farmacológicas

Tabla 6. Prescripciones farmacológicas

Código ATC	Subgrupos farmacológicos	Principio activo
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones	-
A10BD03	-	Rosiglitazona y metformina
A10BD04	-	Rosiglitazona y glimepirida
A10BD05	-	Pioglitazona y metformina
A10BD06	-	Pioglitazona y glimepirida
A10BG	Tiazolidindionas	-
B01AB	Heparinas	-
G03C	Estrógenos	-
G03E	Andrógenos y hormonas sexuales femeninas en combinación	-
G03F	Progestágenos y estrógenos en combinación	-
G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno	-
H02AB	Glucocorticoides	-
H05AA	Hormonas paratiroides y análogos	-
H05BA	Preparados con calcitonina	-
M05BA01	-	Ácido etidróico
M05BA02	-	Clodróico
M05BA04	-	Alendróico
M05BA05	-	Tiludróico
M05BA06	-	Ibandróico
M05BA07	-	Risedróico
M05BB	Combinaciones con bifosfonatos	-
M05BC	Proteínas morfogenéticas óseas	-
M05BX	Otros agentes que afectan a la estructura ósea y la mineralización	-
N05B	Ansiolíticos	-
N05C	Hipnóticos y sedantes	-
N06AA	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	-
N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	-

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification