

**Efectividad de los antirresortivos en la
prevención de fractura de cadera en
mujeres mayores (≥ 75 años) con
osteoporosis: estudio de casos y controles
anidados a una cohorte**

Servicio de Geriatría del Hospital
Universitario de Navarra

Sección de Innovación y Organización del
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Navarrabiomed

PROMOTOR DEL ESTUDIO:

Bernardo Abel Cedeño Veloz

FEA de Geriátría

Hospital Universitario de Navarra

Calle Irunlarrea 4, 31008, Pamplona

Ba.cedeno.veloz@navarra.es

RESPONSABLES DEL ESTUDIO:

Nicolás Martínez Velilla

Jefe Servicio de Geriátría

Hospital Universitario de Navarra

Mikel Izquierdo Redín

Doctor en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Universidad Pública de Navarra

Juan Erviti Lopez

Doctor en Farmacia

Unidad de Innovación y Organización

Marta Gutiérrez Valencia

Doctor en Farmacia

Sección de Innovación y Organización

Leire Leache Alegría

Doctor en Farmacia

Sección de Innovación y Organización

Luis Carlos Saiz Fernández

Doctor en Farmacia

Sección de Innovación y Organización

RESUMEN DEL PROYECTO

PROMOTOR	Navarrabiomed. Hospital Universitario de Navarra. Universidad Pública de Navarra. Sección de Innovación y Organización
RESPONSABLE DEL PROYECTO	Bernardo Abel Cedeño Veloz
TITULO	Efectividad de los antirresortivos en la prevención de fractura de cadera en mujeres mayores (≥ 75 años) con osteoporosis: estudio de casos y controles anidados a una cohorte
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	3
JUSTIFICACIÓN Y CONTEXTO	Cuando los bisfosfonatos salieron al mercado, habían demostrado eficacia en la mejora de la densidad ósea. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos fundamentales los resultados no mostraron ningún beneficio potencial claro en la disminución del riesgo de fractura de cadera. Se han realizado varios metanálisis de antirresortivos, en los que se informa de un beneficio estadísticamente significativo pero con importancia clínica discutible. Dado lo complicado de realizar nuevos ensayos clínicos, los estudios de cohortes se abren como una opción al estudio de la eficacia de estos fármacos en la prevención de fracturas en mujeres osteoporóticas
HIPÓTESIS	El análisis de datos de cohortes poblacionales se ha convertido en una herramienta para valorar la efectividad en vida real de ciertos medicamentos. Los antirresortivos podrían tener un impacto limitado en la prevención de fractura de cadera en mujeres de edad avanzada osteoporóticas.
OBJETIVOS	<u>Objetivo General</u> Determinar la efectividad en vida real del tratamiento antirresortivo en la prevención de fracturas de cadera en las mujeres mayores (≥ 75 años) con osteoporosis. <u>Objetivos Específicos</u>

	<p>Analizar el riesgo de fractura de cadera en las mujeres mayores (≥ 75 años) con osteoporosis expuestas a cada grupo de antirresortivo recogido frente a las que no lo tienen</p> <p>Analizar el riesgo de fractura de cadera en las mujeres mayores con osteoporosis expuestas a antirresortivos frente a las que no lo tienen, en función del momento en que recibe el tratamiento y de la duración del mismo.</p>
DISEÑO DEL ESTUDIO, POBLACIÓN Y FUENTE DE DATOS	Estudio de casos y controles anidados a una cohorte BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria)
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres con edad ≥ 75 años. - Diagnóstico de osteoporosis
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Historia de cáncer (excluyendo cutáneo basocelular) - Enfermedad de Paget, artritis reumatoide, polimialgia reumática o espondilitis anquilosante - Pacientes con toma de corticoides orales durante más de 3 meses - Historia de fractura de cadera por traumatismo de alto impacto
VARIABLES	<ul style="list-style-type: none"> - Evento: fractura de cadera - Exposición principal: antirresortivos - Variables de ajuste: factores de confusión de osteoporosis
TAMAÑO DEL ESTUDIO	Se espera encontrar unos 70.000 casos y 700.000 controles en la base de datos
ANÁLISIS DE DATOS	Regresión logística condicional para estimar la OR ajustado e IC del 95% para la asociación entre exposición a antirresortivos y fracturas de cadera
ETAPAS	Periodo de estudio: entre el 1/01/2010 y el 31/12/2022

1. Etapas del Proyecto

-Presentación y aprobación por parte del Comité Científico de BIFAP: Mes 1-3

-Presentación de la solicitud al CEIm de Navarra: Mes 1-3-Solicitud de datos: Mes 2-3

-Extracción de datos: Mes 4-5

-Construcción de la base de datos del estudio: Mes 6-7

-Análisis de resultados: Mes 8-9

-Informe y difusión de los resultados: Mes 10-11

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11
Presentación y aprobación por parte del Comité Científico de	X	X	X								
Presentación de la solicitud al CEIm de Navarra		X	X								
Extracción de datos				X	X						
Construcción de la base de datos del estudio						X	X				
Análisis de resultados								X	X		

Informe y difusión de los resultados											X	X
--------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---

2. Finalidad del proyecto, justificación y contexto

- La osteoporosis

La Osteoporosis (OP), es un factor de riesgo frecuente que puede contribuir al desarrollo de fracturas por fragilidad ósea, lo que presenta un problema socio-sanitario de gran magnitud, por su impacto en la economía y en la salud de la población. Así, el número de fracturas osteoporóticas en mujeres es más alto que la suma de casos de infartos, cáncer de mama y embolia. Una de cada 3 mujeres y uno de cada 5 hombres mayores de 50 años sufrirá una fractura osteoporótica ^{1,2}. La OP conlleva mayor carga de recursos hospitalarios que el ictus, la diabetes y/o los ataques cardiacos. Se ha estimado que en España, en 2010, hubo unas 139.000 nuevas fracturas osteoporóticas con un coste anual total de, aproximadamente, 2.900 millones de euros ³.

Aunque las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las de vértebra, cadera y muñeca, es la de cadera la más grave, por su elevada mortalidad, su alto impacto económico, y las consecuencias personales y sociales que supone para los que la sufren.

En pacientes mayores 60 años, en 2003 se estimó en España una prevalencia de 7,20 fracturas de cadera por fragilidad por 1.000 habitantes/año ⁴. Aproximadamente, uno de cada seis pacientes fallece durante el primer año tras la fractura de cadera ⁵. Un año después de una fractura de cadera, la mayoría de los pacientes no son capaces de llevar a cabo actividades cotidianas como ir al mercado o conducir, y no vuelven a recuperar la independencia ^{6,7}.

Según un estudio del impacto económico de las fracturas de cadera, en España el coste por hospitalización por fracturas osteoporóticas es de 2,4 millones de euros. En Europa el coste estimado es de 32.000 millones de euros por año ⁸.

Durante los últimos 50 años, se ha dedicado un gran número de recursos para la investigación básica del metabolismo óseo, estudios epidemiológicos, tratamientos farmacológicos, y manejo global de la osteoporosis. Se han identificado los factores de riesgo y se han elaborado herramientas para su evaluación. También disponemos de técnicas no invasivas para el diagnóstico de la cantidad y calidad del hueso, aunque de dudoso valor predictivo del riesgo de fractura de cadera.

Así mismo, se ha producido un gran avance en cuanto al interés y apoyo decidido de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, la aparición de sociedades como la IOF (International Society of Osteoporosis), que aglutina a muchas otras en la lucha contra la osteoporosis, sociedades científicas nacionales e internacionales, asociaciones de pacientes, etc. Algunos gobiernos han puesto en marcha planes estratégicos contra la osteoporosis, al tiempo que comités científicos elaboran y actualizan Guías Clínicas para el diagnóstico y tratamiento.

- La problemática de la osteoporosis en el s. XXI

A pesar de todo ello, estamos muy lejos de controlar el avance de la OP, que es considerada una “epidemia silenciosa” que afecta a la población mundial. Las previsiones sobre la evolución de la osteoporosis no son halagüeñas. Si en el año 2000 se estimó que hubo 3,1 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en Europa ⁹, se prevé que, hacia el 2050, el progresivo envejecimiento junto con la ausencia de medidas eficaces de manejo, cause que el número de fracturas de cadera aumente en casi un 135% ¹⁰. Las predicciones para otras regiones del planeta son igual de negativas y alarmantes ¹¹.

El primer reto que hay que afrontar para revertir esta tendencia es llevar cabo una eficaz prevención primaria de la enfermedad, es decir, mejorar y mantener la salud ósea, para evitar llegar a la disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura, que comporta un aumento de la fragilidad del hueso y un incremento del riesgo de fractura¹².

- Los antirresortivos en el manejo de la osteoporosis

Cuando los bisfosfonatos salieron al mercado, habían demostrado eficacia en la mejora de la densidad ósea, pero no había evidencia de reducción de las fracturas de cadera. Se introdujeron bajo el supuesto teórico de que el aumento de la densidad ósea implicaba un fortalecimiento de la estructura ósea y, por tanto, una reducción del riesgo

de fractura ¹³. Suelen ser los fármacos de primera línea en el tratamiento en la prevención secundaria de osteoporosis en el adulto mayor ¹⁴.

Sin embargo, en la mayoría de los ensayos fundamentales que compararon los efectos de estos fármacos frente a no tratamiento, las fracturas de cadera se consideraron criterios de valoración secundarios y los resultados no mostraron ningún beneficio potencial claro en la disminución del riesgo de fractura de cadera ¹⁵.

Se han realizado varios metanálisis de antirresortivos, en los que se informa de un beneficio estadísticamente significativo de estos fármacos sobre placebo ¹⁶. Sin embargo, la importancia clínica de los hallazgos es discutible y los sesgos metodológicos también están presentes en las revisiones ¹⁷. Así mismo, algunos análisis recientes revelan un número necesario a tratar elevado con un tiempo de exposición elevado ¹⁸. A esto se añade la problemática con el uso prolongado de antirresortivos. Este se ha asociado con efectos deletéreos sobre la estructura ósea, como la osteonecrosis de la mandíbula, las fracturas atípicas (subtrocantéricas y diafisarias) y el dolor óseo, lo que motivó varias comunicaciones de seguridad emitidas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ^{19,20}

Dado lo complicado de realizar nuevos ensayos clínicos por su coste económico y dificultad a la hora del reclutamiento, los estudios de cohortes se abren como una opción al estudio de la eficacia de estos fármacos en la prevención de fracturas ²¹.

Estos estudios de cohortes se vienen publicando de forma periódica y se han obtenido resultados tanto favorables ^{22,23} como no favorables ^{24,25} a su utilización para la prevención tras fractura de cadera. Por todo lo anterior, se trata de una cuestión todavía pendiente de resolución.

3. Hipótesis

Los antirresortivos podrían tener un impacto limitado en la prevención de fractura de cadera en mujeres de edad avanzada con osteoporosis.

4. Objetivo

3.1 Objetivo primario

Determinar la efectividad en vida real del tratamiento antirresortivo en la prevención de fracturas de cadera en las mujeres mayores (≥ 75 años) con osteoporosis.

3.2 Objetivo secundario

Analizar el riesgo de fractura de cadera en las mujeres mayores (≥ 75 años) con osteoporosis expuestas a cada grupo de antirresortivo recogido frente a las que no lo tienen

Analizar el riesgo de fractura de cadera en las mujeres mayores con osteoporosis expuestas a antirresortivos frente a las que no lo tienen, en función del momento en que recibe el tratamiento y de la duración del mismo.

5. Metodología

5.1 Fuente de información

Se utilizará como base de datos la información contenida en la base de datos automatizada de ámbito nacional y base poblacional BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) (www.bifap.org), gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cuenta con más de 14.000 médicos colaboradores de diez comunidades autónomas e información de más de 20 millones de historias clínicas anonimizadas. El periodo de estudio comprenderá entre el 1/01/2010 y **el 31/12/2022**.

5.2 Diseño del Estudio

Estudio de casos y controles anidados a una cohorte.

Cohorte del estudio:

- *Criterios de inclusión y exclusión:*

La cohorte estará formada por mujeres de 75 o más años con diagnóstico de osteoporosis y registros en BIFAP entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021 y al menos un año de seguimiento en BIFAP previo a su entrada en la cohorte. Se excluirán pacientes con historia de cáncer (excluyendo el cutáneo basocelular),

enfermedad de Paget, artritis reumatoide, polimialgia reumática o espondilitis anquilosante, historia de fractura de cadera por traumatismo de alto impacto y pacientes en tratamiento con corticoides orales durante más de 3 meses. Todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión se seguirán hasta el evento registrado que acontezca en primer lugar de entre los siguientes: fractura de cadera (potencial caso), diagnóstico de cáncer (exceptuando el carcinoma cutáneo basocelular), muerte por cualquier causa, pérdida del seguimiento o la finalización del periodo de estudio (31/12/2021).

Se incluirán como casos aquellos pacientes con un evento de fractura de cadera durante el periodo de estudio y que cuenten con al menos un año de seguimiento previo a dicho evento. Se considerará como fecha índice el día de la hospitalización en caso de registro del evento en CMBD o el día de registro en historia clínica en caso de constar el evento solo en atención primaria.

Se seleccionarán hasta 10 controles por caso. Dichos sujetos no presentarán fractura de cadera en la fecha índice correspondiente a su caso y deberán contar también con al menos un año de seguimiento previo a la fecha índice. Los controles se emparejarán con los casos atendiendo al sexo (solo mujeres), edad (años) (± 1 año), Comunidad Autónoma y año calendario de registro en BIFAP.

Definición del evento:

La aparición de fractura de cadera por primera vez durante el periodo de seguimiento constituye el evento principal. En caso de que, durante el periodo de estudio, algún paciente presente más de una fractura de cadera, a efectos del evento principal únicamente se considerará la primera en el tiempo. Todos los sujetos, tanto los casos como los controles, pueden haber presentado previamente a la entrada en la cohorte (01/01/2010) fracturas de cadera previas, no considerándose este hecho un motivo de exclusión.

Las fracturas de cadera se localizarán a través del CMBD, en base a sus correspondientes códigos CIE-9 o CIE-10 (tanto como diagnóstico principal como diagnóstico secundario) y a través de los registros en atención primaria mediante los correspondientes códigos CIAP-2 (ver Anexo).

Se validará una muestra de los casos de fractura de cadera por parte del equipo investigador antes de proceder al análisis. Este proceso se llevará a cabo seleccionando una muestra de casos en CMBD al azar y comparándolos con sus registros en atención

primaria. La historia clínica de estos pacientes se revisará mediante la plataforma BIFAP. Los investigadores que participen en esta actividad revisarán los historiales médicos sin conocer la exposición de los pacientes a los fármacos para evitar posibles sesgos. Las discrepancias detectadas se resolverán por consenso. Además de los resultados de la investigación se proporcionarán los resultados del proceso de validación.

Definición de Exposición principal:

La exposición principal será la prescripción de fármacos antirresortivos (según Códigos ATC de los antirresortivos en anexo) (Alendronato, Clodronato, Denosumab, Etidronato, Ibandronato, Pamidronato, Risedronato, Tiludronato o Zoledronato. Las pacientes que reciban estos fármacos en cualquier momento antes de la fecha índice (sin fecha límite hacia atrás) serán consideradas como “expuestas”.

Se considerará “no expuestas” (“never users”) a aquellas mujeres que en ningún momento antes de la fecha índice (sin fecha límite hacia atrás) hayan recibido tratamiento con fármacos antirresortivo. No se tendrán en cuenta las prescripciones en las que conste la administración a demanda o condicional.

Dentro del grupo de pacientes expuestos se considerará:

“Current users”: pacientes expuestos a antirresortivos en la fecha índice o cuando han transcurrido ≤ 1 año desde la última prescripción hasta la fecha índice (período de tiempo más valorado en cuanto a la efectividad y adherencia²⁶ al tratamiento)

“Recent users”: cuando han transcurrido entre 1 año y 3 años desde la última prescripción hasta la fecha índice.

“Past users”: cuando han transcurrido más de 3 años desde la última prescripción hasta la fecha índice (duración máxima de la eficacia de antirresortivos tras su suspensión)^{27,28}.

Para analizar el efecto del tiempo de exposición a los antirresortivos, se determinará la “duración continua”, que **hace referencia al número total de días sin interrupciones en los que el paciente se encuentra tomando el tratamiento antirresortivos**. Del mismo modo, se establecerá la “duración acumulada”, entendida como el sumatorio del total de días en los cuales el paciente ha recibido antirresortivos, ya sea de forma continuada o no, previo a la fecha índice. En base a ello se establecerán las siguientes categorías: ≤ 1 año, >1 año y < 3 años, >3 años.

Variables de ajuste:

Además de la variable de exposición y el evento, se recogerá la siguiente información, por constituir posibles factores de confusión: fracturas previas (incluidas fractura de cadera), abuso de sustancias, alcoholismo, índice de masa corporal, antecedente de ansiedad, arritmia, asma, cardiopatía isquémica, depresión, diabetes mellitus tipo 2, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, hipertensión, hipertiroidismo, hipotiroidismo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, parkinsonismo, tabaquismo, trastorno neurocognitivo mayor. Así mismo, se analizará la administración de fármacos relacionados con fractura de cadera (ansiolíticos, antiepilépticos, antidepresivos, antihipertensivos, antipsicóticos, corticoides, diuréticos de asa, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, litio, hipoglucemiantes), así como otros tratamientos para la osteoporosis (calcio y vitamina D, tratamiento hormonal sustitutivo, moduladores selectivos del receptor de estrógenos y teriparatida) y suplementos nutricionales. Se analizará la presencia de estos factores hasta la fecha índice. Los códigos diagnósticos CIAP-2, CIE-9, CIE-10 y ATC correspondientes se recogen en el Anexo.

5.3 Análisis de los datos:

Se analizarán las características basales de los casos y los controles. Las variables categóricas se describirán mediante la distribución de frecuencias. En el caso de variables cuantitativas, se analizará la normalidad de dichas variables. Las medidas de tendencia central y dispersión se describirán como media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas normales, y como mediana y rango intercuartílico en el caso de variables cuantitativas no normales, respectivamente.

En el análisis principal se comparará el riesgo de casos de fractura de cadera en los current users (grupo de paciente con efecto de fármaco) frente a los past users + never users (grupo de pacientes sin efecto de fármaco). Adicionalmente, se comparará el riesgo de casos de fractura de cadera en los expuestos a antirresortivos frente riesgo de fractura en los no expuestos

En el periodo de estudio se espera encontrar unos 70.000 casos y 700.000 controles en la base de datos. Esto proporcionaría un poder estadístico >99% para detectar un cambio > 20% en el riesgo de fractura de cadera con un riesgo α del 5% y una prevalencia de exposición del 10%²⁹.

Utilizaremos la regresión logística condicional para estimar la OR ajustado e IC del 95% para la asociación entre exposición a antirresortivos y fracturas de cadera. El uso de antirresortivos será categorizado como expuestos vs no expuestos. En análisis separados, también se evaluará el uso actual (current users) frente uso reciente (recent users) y pasado (past users). Así mismo, se evaluará la duración continua y acumulada y se analizarán los resultados para identificar una tendencia. El nivel de significación establecido será $p=0,05$. En el análisis por duración de la exposición, el grupo de referencia será el de los usuarios nunca expuestos a antirresortivos. En caso de encontrar efecto protector, se llevará a cabo un análisis de la duración de la respuesta (análisis del tiempo hasta la fractura de cadera) mediante el test de log-rank y la regresión de Cox.

Se realizará el análisis de los resultados no ajustados y ajustados por factores de confusión: fracturas previas (incluidas fractura de cadera), abuso de sustancias, alcoholismo, índice de masa corporal, antecedente de ansiedad, arritmia, asma, cardiopatía isquémica, depresión, diabetes mellitus tipo 2, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, hipertensión, hipertiroidismo, hipotiroidismo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, parkinsonismo, tabaquismo, trastorno neurocognitivo mayor. Así mismo, se analizará la toma de fármacos relacionados con fractura de cadera (ansiolíticos, antiepilépticos, antidepresivos, antihipertensivos, antipsicóticos, corticoides, diuréticos de asa, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, litio, hipogluceminates), así como otros tratamientos para la osteoporosis (calcio y vitamina D, tratamiento hormonal sustitutivo, moduladores selectivos del receptor de estrógenos y teriparatida) y suplementos nutricionales.

Análisis de subgrupos:

De forma adicional se analizará la variable principal por subgrupo de antirresortivos (bisfosfonatos, denosumab y switchers). También se realizará un análisis de subgrupos en función de la historia de fracturas previas (incluidas fractura de cadera) y del rango de

edad ≥ 85 años. Así mismo, se realizará un análisis estratificado por el tiempo de duración desde el diagnóstico de osteoporosis hasta la aparición del primer caso de fractura de cadera (según códigos CIAP-2, CIE-9, CIE-10). Este se realizará por exposiciones < 2 años (periodo de riesgo inminente de fractura), 2-5 años y > 5 años (periodo valorado en el estudio FLEX).

5.4 Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones es la limitación en cuanto al tiempo de exposición de ciertos fármacos antirresortivos como el denosumab. Dada la desigual fecha de comercialización de los diversos antirresortivos recogidos en el estudio, puede que unos se encuentren más representados que otros en el resultado final. Esto se intentará limitar mediante un análisis secundario por grupo de fármaco antirresortivo.

Otra de las principales limitaciones es el desconocimiento del riesgo intrínseco a sufrir una fractura de cadera de las pacientes con osteoporosis incluidas en la base de datos que puede condicionar en gran medida la prescripción de antirresortivos. Conscientes de dicha limitación, se plantea realizar análisis ajustado por otras fracturas, comorbilidades y fármacos que puedan tener relación con el riesgo de caídas o fracturas, a fin de limitar este sesgo.

Otra limitación es la ausencia de conocimiento de importantes variables en el riesgo de fracturas, como son los niveles de vitamina D y la densidad mineral ósea. Sin embargo, en análisis en bases de datos, esto se puede suplir con el análisis ajustado por la existencia de fracturas previas, como pretendemos en este estudio.

6 Protección de las personas sometidas al estudio

Se respetará la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; y las historias de los pacientes estarán en todo momento anonimizadas. Igualmente se cumplirán todos los requisitos exigidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Este estudio será remitido al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de Navarra. Del mismo

modo, se inscribirá en el Registro de proyectos de investigación del Departamento de Salud de la Comunidad Foral de Navarra

7. Planes de difusión y comunicación de los resultados del estudio.

Tras la realización el presente estudio se escribirá un artículo con el objetivo de la difusión de estos resultados en revista de alto impacto (IF) en la rama de la geriatría.

8 Bibliografía

1. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 1998;13(12):1915-1923. doi:10.1359/jbmr.1998.13.12.1915
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669-674. doi:10.1007/s001980070064
3. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: Burden, health care provision and opportunities in the EU. *Arch Osteoporos.* 2011;6(1-2):59-155. doi:10.1007/s11657-011-0060-1
4. Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006;30(1):11-14. doi:10.1007/s00264-005-0026-2
5. Bartra A, Caeiro JR, Mesa-Ramos M, et al. Cost of osteoporotic hip fracture in Spain per Autonomous Region. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2019;63(1):56-68. doi:10.1016/j.recot.2018.03.005
6. De La Torre García M, Rodríguez Pérez JC, Moreno Moreu N, Jacinto RL, Hernández Santana A, Deive Maggiolo JC. Estudio del impacto económico de las fracturas de cadera en nuestro medio. *Trauma (Spain).* 2012;23(1):15-21.
7. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: A prospective study. *Journals Gerontol.* 1990;45(3):M101-M107. doi:10.1093/geronj/45.3.M101
8. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.* 2005;16(3):229-238. doi:10.1007/s00198-004-1811-2

9. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-1733. doi:10.1007/s00198-006-0172-4
10. Communities O for OP of the E. *EU. Report on Osteoporosis in the European Community Action for Prevention.*; 1998.
11. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-289. doi:10.1007/BF01623184
12. Val S, Trull B, Fern C, et al. Atención y seguimiento de la fractura de cadera por fragilidad en el Servicio de Reumatología del HGU de Valencia . Resultados a los 18 meses. Published online 2021:3-8.
13. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):711-723. doi:10.7326/M14-0317
14. Sáez-López P, Etxebarria-Foronda I, Mesa Lampre MP, Alonso García N, Sánchez Hernández N. Efficacy, cost, and aspects to take into account in the treatment of osteoporosis in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54(3):156-167. doi:10.1016/j.regg.2018.11.007
15. Järvinen TLN, Michaëlsson K, Jokihaara J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ.* 2015;350. doi:10.1136/bmj.h2088
16. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int.* 2018;121(1):17-28. doi:10.1111/bju.14015
17. Erviti J. Bisphosphonates: do they prevent or cause bone fractures? *Drug Ther Bull.* 2009;17:65–75.
18. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):33-41. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2021.6745
19. CHMP. CHMP ASSESSMENT REPORT ON BISPHOSPHONATES AND OSTEONECROSIS OF THE JAW Procedure under Article 5(3) of Regulation

- (EC) No 726/2004 1 BACKGROUND INFORMATION ON THE PROCEDURE.
Accessed February 13, 2022. <http://www.emea.europa.eu>
20. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures | FDA. Accessed February 13, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-oral-bisphosphonates-and-atypical>
 21. Reid IR. No more fracture trials in osteoporosis? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):650-651. doi:10.1016/S2213-8587(20)30232-1
 22. Izano MA, Lo JC, Adams AL, et al. Bisphosphonate Treatment Beyond 5 Years and Hip Fracture Risk in Older Women. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2025190-e2025190. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.25190
 23. Nordström P, Toots A, Gustafson Y, Thorngren KG, Hommel A, Nordström A. Bisphosphonate Use After Hip Fracture in Older Adults: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(6):515-521. doi:10.1016/J.JAMDA.2016.12.083
 24. Erviti J, Gorricho J, Saiz LC, Perry T, Wright JM. Rethinking the appraisal and approval of drugs for fracture prevention. *Front Pharmacol.* 2017;8(MAY). doi:10.3389/fphar.2017.00265
 25. Real J, Galindo G, Galván L, Lafarga MA, Rodrigo MD, Ortega M. Use of Oral Bisphosphonates in Primary Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0118178. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0118178
 26. Fatoye F, Smith P, Gebrye T, Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: A systematic review. *BMJ Open.* 2019;9(4). doi:10.1136/bmjopen-2018-027049
 27. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1555-1565. doi:10.1210/jc.2009-1947
 28. Boonen S, Eastell R, Su G, et al. Time to onset of antifracture efficacy and year-by-year persistence of effect of zoledronic acid in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012;27(7):1487-1493. doi:10.1002/jbmr.1605

29. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Spain” en el artículo Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Borgström F, Kanis JA; SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2022 Jan 26;17(1):23

ANEXO

Código diagnóstico referente a criterio de inclusión (osteoporosis)

Diagnóstico	CIE-9	CIE-10	CIAP-2
Osteoporosis	733.0	M80.0 Osteoporosis postmenopáusica, con fractura patológica M81.0 Osteoporosis postmenopáusica, sin fractura patológica	L95 Osteoporosis

Códigos diagnósticos referentes al evento principal (fractura de cadera)

Diagnóstico	CIE-9	CIE-10	CIAP-2
Fractura de Cadera	820 821 V54.13 V54.15	S72 Fractura del fémur S72.0 Cuello femur S72.1 Pertrocantere S72.2 Subtrocanterea	L75 fractura de fémur

Códigos diagnósticos referentes a eventos secundarios

Diagnóstico	CIE-9	CIE-10	CIAP-2
Fractura de Cadera	820 821 V54.13 V54.15	S72 Fractura del fémur S72.0 Cuello femur S72.1 Pertrocantere S72.2 Subtrocanterea	L75 fractura de fémur
Fractura de radio distal	813	S52 Fractura del antebrazo	L72 Fractura del cúbito/radio
Fractura tibia/peroné	823 824 733.93	S82.1 Fractura de la epífisis superior de la tibia S82.2 Fractura de la diáfisis de la tibia	L73 Fractura de tibia/peroné

		S82.3 Fractura de la epífisis inferior de la tibia S82.4 Fractura del peroné solamente S82.5 Fractura del maléolo interno S82.6 Fractura del maléolo externo S82.7 Fracturas múltiples de la pierna S82.8 Fractura de otras partes de la pierna S82.9 Fractura de la pierna, parte no especificada	
Fractura huesos manos	814 815 816 817	S62 Fractura a nivel de la muñeca y de la mano	L74.01 Fractura de carpo y huesos de la mano
Fractura hueso pies	825 826 733.94	S92.0 Fractura del calcáneo	L74.02 Fractura de tarso y huesos del pie
Otras fracturas	802 805 806 807 808 809 810 811 812 818 819 822 827 828 829 733.95 733.98 E887	S02.2 Fractura de los huesos de la nariz S02.3 Fractura del suelo de la órbita S02.4 Fractura del malar y del hueso maxilar superior S02.6 Fractura del maxilar inferior S02.7 Fracturas múltiples que comprometen el cráneo y los huesos de la cara S02.8 Fractura de otros huesos del cráneo y de la cara S02.9 Fractura del cráneo y de los huesos de la cara, parte no especificada S12 Fractura del cuello S22 Fractura de las costillas, del esternón y de la columna torácica [dorsal] S32 Fractura de la columna lumbar y de la pelvis S42 Fractura del hombro y del brazo S82 Fractura de la pierna, inclusive el tobillo S82.0 Fractura de la rótula	L76 Otras fracturas

		<p>T02 Fracturas que afectan múltiples regiones del cuerpo</p> <p>T08 Fractura de la columna vertebral, nivel no especificado</p> <p>T10 Fractura de miembro superior, nivel no especificado</p> <p>T12 Fractura de miembro inferior, nivel no especificado</p> <p>T14.2 Fractura de región no especificada del cuerpo</p>	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Códigos diagnósticos referentes a las variables de ajuste

Diagnóstico	CIE-9	CIE-10	CIAP-2
Abuso de sustancias	304.1 305.4 292 304 305	<p>F13 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de sedantes o hipnóticos</p> <p>F55 Abuso de sustancias que no producen dependencia</p>	<p>P18 Abuso de fármacos</p> <p>P19 Abuso de drogas</p>
Alcoholismo	291 303	<p>F10 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de alcohol</p> <p>Y90 Evidencia de alcoholismo determinada por el nivel de alcohol en la sangre</p>	<p>P15 Abuso crónico del alcohol</p>

		Y91 Evidencia de alcoholismo determinada por el nivel de intoxicación	
Ansiedad	300.0	F41 Otros trastornos de ansiedad	P74 Trastornos de la ansiedad/estado de ansiedad
Artritis reumatoide	714	M05 Artritis reumatoide seropositiva M06 Otras artritis reumatoides M08.0 Artritis reumatoide juvenil M08.2 Artritis juvenil de comienzo generalizado M08.3 Poliartritis juvenil (seronegativa) M08.4 Artritis juvenil pauciarticular M08.8 Otras artritis juveniles	L88 Artritis reumatoide
Arritmia	426.10, 426.50, 427.3, 427.9, 426.7, 426.89, 426.9, 427.0, 427.1, 427.2, 427.32, 427.41, 427.42, 427.5, 427.60, 427.60, 427.81, 427.89, 427.9	I44 Bloqueo auriculoventricular y de rama izquierda del haz I45 Otros trastornos de la conducción I45.0 Bloqueo fascicular derecho I46 Paro cardíaco I47 Taquicardia paroxística paroxística, no especificada I48 Fibrilación y aleteo auricular I49 Otras arritmias cardíacas	K78 Fibrilación auricular/aleteo auricular K79 Taquicardia paroxística K80 Arritmia cardíaca no especificada
Asma	493	J45 Asma	R96 Asma
Cardiopatía isquémica	410.91 411.1 411.89 413.9 414.0	I20 Angina de pecho I21 Infarto agudo del miocardio I22 Infarto subsecuente del miocardio	K74 Isquemia cardíaca con angina K75 Infarto agudo de miocardio K76 Isquemia cardíaca sin angina

	414.9	I23 Ciertas complicaciones presentes posteriores al infarto agudo del miocardio complicación presente posterior al infarto agudo del miocardio I24 Otras enfermedades isquémicas agudas del corazón I25 Enfermedad isquémica crónica del corazón	
Depresión	311 296.2 296.3 300.4	F32 Episodio depresivo F33 Trastorno depresivo recurrente F34.1 Distimia F53.0 Trastornos mentales y del comportamiento leves, asociados con el puerperio, no clasificados en otra parte	P76 Depresión/trastornos depresivos
Diabetes mellitus tipo II	249 250	E10 Diabetes mellitus insulino dependiente E11 Diabetes mellitus no insulino dependiente E12 Diabetes mellitus asociada con desnutrición E13 Otras diabetes mellitus especificadas E14 Diabetes mellitus, no especificada	T89 Diabetes mellitus insulino dependiente T90 Diabetes mellitus no insulino dependiente
Celiacía	579.0	K90.0 Enfermedad celíaca	D99.01 Enfermedad celíaca
Enfermedad de Paget	---	M88 Enfermedad de Paget de los huesos [osteítis deformante]	L99 Otras enfermedades del aparato locomotor

Enfermedad inflamatoria intestinal	555 556	K50 Enfermedad de Crohn [enteritis regional] K51 Colitis ulcerativa	D94 Enteritis crónica/colitis ulcerosa
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	491 492 496	J41 Bronquitis crónica simple y mucopurulenta J42 Bronquitis crónica no especificada J43 Enfisema J44 Otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	R79 Bronquitis crónica R95 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Enfermedad renal crónica	3585	N18 Insuficiencia renal crónica	U99.01 Insuficiencia renal crónica
Espondilitis anquilosante	720.0	M08.1 Espondilitis anquilosante juvenil M45 Espondilitis anquilosante	L88.01 Espondilitis anquilosante
Fallecimiento	798	R96 Otras muertes súbitas de causa desconocida R98 Muerte sin asistencia R99 Otras causas mal definidas y las no especificadas de mortalidad	A96 Fallecimiento/muerte
Hipertensión	401.0 401.9 402.90 403.90 404.90	I10 Hipertensión esencial (primaria) I11 Enfermedad cardíaca hipertensiva I12 Enfermedad renal hipertensiva I13 Enfermedad cardiorenal hipertensiva I15 Hipertensión secundaria	K85 Elevación de la presión arterial K86 Hipertensión no complicada K87 Hipertensión con afectación de órganos diana
Hipertiroidismo	242	E05 Tirotoxicosis [hipertiroidismo]	T85 Hipertiroidismo/tirotoxicosis

Hipotiroidismo	244	E01.8 Otros trastornos de la tiroides relacionados con deficiencia de yodo y afecciones similares E02 Hipotiroidismo subclínico por deficiencia de yodo E03 Otros hipotiroidismos	T86 Hipotiroidismo/mixedema
Accidente cerebrovascular	430 431 432 433 434 436 438	I60 Hemorragia subaracnoidea I61 Hemorragia intraencefálica I62 Otras hemorragias intracraneales no traumáticas I63 Infarto cerebral I64 Accidente vascular encefálico agudo, no especificado como hemorrágico o isquémico I65 Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales sin ocasionar infarto cerebral I66 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales sin ocasionar infarto cerebral I67 Otras enfermedades cerebrovasculares I68 Trastornos cerebrovasculares en enfermedades clasificadas en otra parte I69 Secuelas de enfermedad cerebrovascular	K90 Accidente cerebrovascular/ictus/apoplejía K91 Enfermedad cerebrovascular
Insuficiencia cardíaca	428	I50 Insuficiencia cardíaca	K77 Insuficiencia cardíaca

Neoplasia maligna	201 202 203 204 205 206 207 208 151 209.23 153 154 209.1 209.27 157 140 141 142 143 144 145 150 152 155 156 159 176.2 176.3 176.8 209.0 170 171 209.73 191 192 162 176.4 146 147 148 161 163 193 189.0 189.1 188 189 180 174 185 175 186 187	C81 Enfermedad de Hodgkin C82 Linfoma no Hodgkin folicular [nodular] C83 Linfoma no Hodgkin difuso C84 Linfoma de células T, periférico y cutáneo C85 Linfoma no Hodgkin de otro tipo y el no especificado C91 Leucemia linfoide C92 Leucemia mieloide C93 Leucemia monocítica C94 Otras leucemias de tipo celular especificado C95 Leucemia de células de tipo no especificado C90 Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas C96 Otros tumores malignos y los no especificados del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines C16 Tumor maligno del estómago C18 Tumor maligno del colon C19 Tumor maligno de la unión rectosigmoidea C20 Tumor maligno del recto C21 Tumor maligno del ano y del conducto anal C25 Tumor maligno del páncreas	B72 Enfermedad de hodgkin/linfomas B73 Leucemia B74 Otras neoplasias malignas hematológicas D74 Neoplasias malignas del estómago D75 Neoplasias malignas de colon/recto D76 Neoplasias malignas de páncreas D77 Otras neoplasias malignas del aparato digestivo no especificadas L71 Neoplasias malignas del aparato locomotor N74 Neoplasias malignas del sistema nervioso R84 Neoplasias malignas de tráquea/bronquios/pulmón R85 Otras neoplasias malignas del aparato respiratorio T71 Neoplasias malignas de tiroides U75 Neoplasias malignas del riñón U76 Neoplasias malignas de la vejiga urinaria U77 Otras neoplasias malignas del aparato urinario X75 Neoplasias malignas de cuello de útero X76 Neoplasias malignas de mama, en la mujer Y77 Neoplasias malignas de próstata Y78 Otras neoplasias malignas de mama/aparato genital masculino
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>C17 Tumor maligno del intestino delgado</p> <p>C22 Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas</p> <p>C23 Tumor maligno de la vesícula biliar</p> <p>C24 Tumor maligno de otras partes y de las no especificadas de las vías biliares</p> <p>C40 Tumor maligno de los huesos y de los cartílagos articulares de los miembros</p> <p>C41 Tumor maligno de los huesos y de los cartílagos articulares, de otros sitios y de sitios no especificados</p> <p>C49 Tumor maligno de otros tejidos conjuntivos y de tejidos blandos</p> <p>C47 Tumor maligno de los nervios periféricos y del sistema nervioso autónomo</p> <p>C70 Tumor maligno de las meninges</p> <p>C71 Tumor maligno del encéfalo</p> <p>C72 Tumor maligno de la médula espinal, de los nervios craneales y de otras partes del sistema nervioso central</p> <p>C33 Tumor maligno de la tráquea</p> <p>C34 Tumor maligno de los bronquios y del pulmón</p> <p>C37 Tumor maligno del timo</p> <p>C09 Tumor maligno de la amígdala</p>	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>C10 Tumor maligno de la orofaringe</p> <p>C11 Tumor maligno de la nasofaringe</p> <p>C12 Tumor maligno del seno piriforme</p> <p>C13 Tumor maligno de la hipofaringe</p> <p>C73 Tumor maligno de la glándula tiroides</p> <p>C64 Tumor maligno del riñón, excepto de la pelvis renal</p> <p>C50 Tumor maligno de la mama</p> <p>C65 Tumor maligno de la pelvis renal</p> <p>C67 Tumor maligno de la vejiga urinaria</p> <p>C68 Tumor maligno de otros órganos urinarios y de los no especificados</p> <p>C53 Tumor maligno del cuello del útero</p> <p>C61 Tumor maligno de la próstata</p>	
Parkinsonismo	332	<p>G20 Enfermedad de Parkinson</p> <p>G21 Parkinsonismo secundario</p> <p>G22 Parkinsonismo en enfermedades clasificadas en otra parte</p>	N87 Enfermedad de parkinson/parkinsonismo
Tabaquismo	305.1	F17 Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de tabaco	P17 Abuso del tabaco

Trastorno neurocognitivo mayor	780.93 290 294.1 294.10 294.11 294.2 294.20 294.21 331.0 331.1 331.11 331.19 331.2 331.82	R41 Otros síntomas y signos que involucran la función cognoscitiva y la conciencia F00 Demencia en la enfermedad de Alzheimer F01 Demencia vascular F02 Demencia en otras enfermedades clasificadas en otra parte F03 Demencia, no especificada	P20 Trastornos de la memoria P70 Demencia
--------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

Códigos ATC de los antirresortivos

Antirresortivos	ATC	ATC combinaciones
Bisfosfonatos	M05BA	
Alendronato	M05BA04	M05BB03, M05BB05, M05BB06
Clodronate	M05BA02	
Denosumab	M05BX04	
Etidronato	M05BA01	M05BB01
Ibandronate	M05BA06	M05BB09
Pamidronato	M05BA03	
Risedronato	M05BA07	M05BB02, M05BB04, M05BB07
Tiludronico	M05BA05	
Zoledronico	M05BA08	M05BB08

Códigos ATC de los medicamentos para ajuste

Farmaco	ATC
Ansiolíticos derivados benzodiazepinas	N05BA
Ansiolíticos otros	N05BB, N05BC, N05BD, N05BE, N05BX
Antagonistas del receptor H2	A02BA
Antiepilépticos	N03A
Antidepresivos	N06A
Antihipertensivos	M05BA
Antipsicóticos	N05A
Bazedoxifene	G03XC02
Calcio	A12AA, A12AX
Calcitonina	H05BA
Corticoides sistémicos	H02A, H02B
Diureticos de asa	C03C
Estatinas	C10AA, C10BA
Inhibidores de bomba de protones	A02BC
Litio	N05AN01
Hipoglucemiantes insulina	A10A
Hipoglucemiantes no insulina	A10B
Raloxifeno	G03XC01
Ranelato de estroncio	M05BX53
Suplementos alimenticios	V06
Suplementos alimenticios proteicos	V06B
Vitamina D	A11CC
Tratamiento hormonal sustitutivo	G03AA
Teriparatida	H05AA02
Tiazolidinedionas	A10BG