



Análisis del tratamiento osteoporótico y el índice de refractura en pacientes con fractura de cadera en el Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet

Autor/es: Sandra Abando Ruiz

Tutor: Ignacio Carbonel Bueno

Trabajo fin de máster 2020

Facultad de Medicina. Máster en iniciación a la investigación en medicina.

Universidad de Zaragoza.

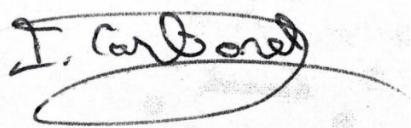
El Dr. D. Ignacio Carbonel Bueno, coordinador de la Unidad de Cirugía Ortopédica del Hospital Universitario Miguel Servet como director del Trabajo Fin de Máster.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo para optar al Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina, titulado:

“Análisis del tratamiento osteoporótico y el índice de fractura en pacientes con fractura de cadera en el Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet”, de Sandra Abando Ruiz, se ha realizado bajo mi dirección desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante el tribunal designado en la Universidad de Zaragoza, cumpliendo los requisitos de calidad científica.

Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a 20 junio de 2020



Dr. D Ignacio Carbonel Bueno

Director Trabajo Fin de Máster

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Resumen..... | 8 |
| Abstract | 8 |
| 2. Introducción..... | 10 |
| 2.1 Osteoporosis..... | 10 |
| 2.2 Fractura de cadera | 13 |
| 2.3 Tratamiento para la osteoporosis..... | 15 |
| 2.4 Adherencia al tratamiento y servicios de enlace de fractura | 20 |
| 3. Justificación | 23 |
| 4. Objetivos | 24 |
| 4.1 Objetivo principal..... | 24 |
| 4.2 Objetivos secundarios | 24 |
| 5. Material y métodos..... | 25 |
| 5.1 Diseño del estudio | 25 |
| 5.2 Población diana | 25 |
| 5.2.1 Criterios de inclusión | 25 |
| 5.2.2 Criterios de exclusión..... | 25 |
| 5.3 Definición de variables..... | 26 |
| 5.4. Análisis de datos | 26 |
| 5.5. Búsqueda bibliográfica..... | 26 |
| 5.6 Aspectos éticos..... | 27 |
| 6. Resultados | 28 |
| 6.1 Estudio descriptivo..... | 28 |
| 6.1.2 Adherencia al tratamiento | 28 |
| 6.1.3 Muestra según el sexo | 28 |
| 6.1.4. Lateralidad y tipo de fractura | 29 |
| 6.1.5 Comorbilidades | 29 |
| 6.1.6 Tratamiento al alta..... | 30 |
| 6.1.7 Refracturas y seguimiento | 30 |
| 6.1.8 Refracturas en el tiempo y localización | 30 |
| 6.2 Estudio comparativo..... | 31 |
| 6.2.2 Relación con lado de fractura..... | 32 |
| 6.2.3 Relación con comorbilidades | 33 |
| 6.2.4 Relación con tratamiento para la osteoporosis | 34 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.2.5 Relación con la edad | 34 |
| 6.2.6 Relación con el tiempo hasta la fractura | 35 |
| 7. Discusión | 36 |
| 8. Conclusiones | 40 |
| 9. Agradecimientos | 41 |
| 10. Bibliografía | 42 |
| 11. Anexos | 45 |
| a.Solicitud de acceso a historias clínicas con fines de investigación | 45 |
| b.Aprobación del proyecto por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón.... | 46 |
| c.Clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano (AEMPS)..... | 47 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Página de cálculo del riesgo de fractura para la población española mediante el FRAX | 11 |
| Figura 2. Tasas de fractura de cadera para hombres y mujeres combinadas en diferentes países del mundo clasificadas por riesgo | 13 |
| Figura 3: Pirámide tratamiento secuencial de la osteoporosis | 19 |
| Figura 4: Puntuaciones asignadas por país sobre la disponibilidad de servicios de enlace de fracturas en hospitales por estado miembro (auditoría IOF)..... | 21 |
| Figura 5 Diagrama de la muestra utilizada para el estudio | 25 |
| Figura 6 Adherencia al tratamiento en nuestro estudio..... | 28 |
| Figura 7 Muestra según el sexo..... | 28 |
| Figura 8 Lado y tipos de fractura de cadera | 29 |
| Figura 9 Comorbilidades de los pacientes de la muestra | 29 |
| Figura 10 Tratamiento farmacológico posterior a la fractura..... | 30 |
| Figura 11 Casos de refractura..... | 30 |
| Figura 12 Estimación de curva de supervivencia sin fractura..... | 31 |
| Figura 13 Relación entre paciente con refractura y género..... | 32 |
| Figura 14 Relación entre presencia de comorbilidades y refractura | 33 |
| Figura 15 Relación entre pacientes con refactura y tratamiento de osteoporosis..... | 34 |
| Figura 16 Tiempo de supervivencia sin fractura en pacientes tratados con Denosumab o Alendronato..... | 35 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1 Relación entre pacientes con refractura y género..... | 31 |
| Tabla 2 Relación entre pacientes con refractura y lado de fractura | 32 |
| Tabla 3 Relación entre presencia de comorbilidades y pacientes con refractura | 33 |
| Tabla 4 Relación entre pacientes con refractura y tratamiento para la osteoporosis..... | 34 |

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AVAC- Años ganados ajustados por calidad de vida
 DE- Desviación estándar
 FLS- Fracture Liasion Service o Servicio de enlace de fracturas
 IC- Intervalo de confianza
 IOF- International Osteoporosis Foundation
 OMS- Organización Mundial de la Salud
 OPG- Osteoprotegerina
 RE- Ranelato de estroncio
 RANKL- Rank ligando
 SEIOMM- Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral
 SERM- Moduladores de receptores estrogénicos
 UI- Unidades internacionales

1. Resumen

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, es decir, aquellas ocasionadas por un traumatismo de bajo impacto. Las más relevantes son las fracturas de cadera. En nuestro medio la fractura de cadera y el tratamiento para la osteoporosis posterior tienen un importante impacto socioeconómico. La escasa adherencia y la multitud de terapias posibles hacen que su estudio sea relevante a la hora de poder establecer una línea común de actuación y evitar la temida cascada de fracturas que ocurren en los años siguientes a la fractura inicial.

Material y métodos: Se presenta un estudio descriptivo observacional retrospectivo en el que analizamos los pacientes dados de alta hospitalaria del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet con diagnóstico de fractura de cadera durante el año 2017 y que tras un seguimiento de 24 meses continuaban su tratamiento para la osteoporosis acumulándose un total de 218 casos.

Objetivos: comparar, en pacientes que han sufrido una fractura de cadera, la incidencia de aparición de nuevas fracturas por fragilidad tras haber implantado un tratamiento médico para la prevención secundaria de osteoporosis, diferenciando tres grupos (alendronato, denosumab y teriparatida)

Resultados: De los 218 pacientes que mantuvieron el tratamiento durante dos años sufrieron refractura 32 (14.7%). De estos 32 pacientes con refractura, 14 (43,8%) fueron tratados con Denosumab, 17 (53,1%) con Alendronato y 1 (3,1%) con Teriparatida. No se notificaron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes, $p=0,316$, por lo que no se puede concluir que exista asociación estadística entre la presencia de refracturas y el tratamiento previo. Excluyendo del análisis los 16 pacientes tratados con Teriparatida la relación estadística entre Denosumab y Alendronato tampoco sería estadísticamente significativa, $p=0,259$.

Conclusiones: no podemos afirmar que el índice de refracturas tras una fractura de cadera sea mayor según qué tratamiento se elija. Además, adquiere vital importancia dedicar esfuerzos en mejorar la adherencia a este tipo de tratamiento ya que podremos evitar las fracturas posteriores y disminuir el elevado impacto socioeconómico en la población.

Palabras clave: osteoporosis, fractura de cadera, refractura, tratamiento farmacológico.

Abstract

Introduction: Osteoporosis is a diffuse skeletal disease characterized by a decrease in bone resistance that predisposes to an increased risk of fragility fractures those caused by low-impact trauma. The most relevant are hip fractures. In our setting, hip fracture and treatment for subsequent osteoporosis have a significant socioeconomic impact. The low adherence and the multitude of possible therapies make its study relevant in order to establish a common line of action and avoid the dreaded cascade of fractures that occur in the years following the initial fracture.

Methods: A retrospective observational descriptive study is presented in which we analyzed the patients from the Orthopedic Surgery and Traumatology Service of Miguel Servet University

Hospital with a diagnosis of hip fracture during 2017 and who continued their treatment for osteoporosis after a 24-month follow-up accumulating a total of 218 cases.

Results: Of the 218 patients who continued treatment for two years, 32 (14.7%) suffered refracture. Of these 32 patients with refracture, 14 (43.8%) were treated with Denosumab, 17 (53.1%) with Alendronate and 1 (3.1%) with Teriparatide. No statistically significant differences were reported between these percentages, $p = 0.316$, so it cannot be concluded that there is a statistical association between the presence of refractures and previous treatment. Excluding from the analysis the 16 patients treated with Teriparatide, the statistical relationship between Denosumab and Alendronate would not be statistically significant either, $p = 0.259$.

Conclusions: We cannot affirm that the rate of refractures after a hip fracture is higher depending on which treatment for osteoporosis is chosen. In addition, it is vitally important to dedicate efforts to improve adherence to this type of treatment since we will be able to avoid subsequent fractures and reduce the high socioeconomic impact on the population.

Key words: osteoporosis, hip fracture, refracture, pharmacological treatment.

2. Introducción

2.1 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. El concepto resistencia ósea engloba factores relacionados tanto con la densidad mineral ósea (DMO) como con la calidad del tejido óseo(1). Además, se considera la enfermedad metabólica más común del mundo, afecta a 200 millones de personas y causa 9 millones de fracturas anualmente(2) de las cuales un tercio ocurren en Europa(3).

Se considera fractura por fragilidad la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída, estando de pie o sentado, estaría incluida en este concepto. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las del fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal.

La definición conceptual de la osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) está basada únicamente en los resultados de la densidad mineral ósea considerando que un individuo tiene osteoporosis si el T score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total es igual o inferior a -2.5 desviaciones estándar respecto al pico de masa ósea poblacional.

Según estos criterios de diagnóstico, aproximadamente el 6% de los hombres y el 21% de las mujeres de 50 a 84 años tienen osteoporosis lo que supone 27,6 millones de hombres y mujeres en la Unión Europea en 2010(3) aunque cabe destacar que en la práctica clínica habitual, esta definición es poco operativa debido a que muchas fracturas por fragilidad se producen en pacientes con un T-score > -2,5.

Existen numerosas herramientas para estimar el riesgo de fractura(4). La densidad mineral ósea, evaluada mediante absorción de rayos X de energía dual y utilizada clínicamente como puntajes T, es un fuerte predictor de fracturas futuras y se incluye en numerosos modelos, el más validado y utilizado es el modelo FRAX. El modelo FRAX es un algoritmo que integra los distintos factores para el riesgo de fractura, con o sin información sobre la DMO (3) por lo tanto calcula la probabilidad de fractura a 10 años, de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes (fractura clínica vertebral, antebrazo u hombro).

El riesgo de fractura y la mortalidad difieren notablemente en los diferentes países, por lo que los modelos FRAX se calibran para la epidemiología de países específicos donde se dispone de información adecuada.

Es por esto que numerosas guías recomiendan que la evaluación del riesgo de fractura por fragilidad no se base exclusivamente en la medición de la densidad mineral ósea sino teniendo en cuenta además factores de riesgo clínico (1) y es ahí donde entran en juego estas herramientas ya que el panel de expertos, tras varios estudios internacionales ha considerado la utilización del FRAX sin DMO como la mejor evaluación inicial del riesgo de fractura. Cuando el riesgo calculado en FRAX español, sin DMO, para fractura principal sea $\geq 5\%$ se aconseja realizar densitometría (5).

país: **España** Nombre/ID: Sobre los Factores de riesgo

Cuestionario:

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento Edad: <input type="text"/> Fecha de Nacimiento: A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> D: <input type="text"/> | 10. Osteoporosis secundaria <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí |
| 11. Alcohol, 3 o más dosis por día <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí | 12. DMO de Cuello Femoral Seleccione BMD <input type="text"/> |
| 2. Sexo <input type="radio"/> Hombre <input checked="" type="radio"/> Mujer | <input type="button" value="Borrar"/> <input type="button" value="Calcular"/> |
| 3. Peso (kg) <input type="text"/> | |
| 4. Estatura (cm) <input type="text"/> | |
| 5. Fractura previa <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí | |
| 6. Padres con Fractura de Cadera <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí | |
| 7. Fumador Activo <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí | |
| 8. Glucocorticoides <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí | |
| 9. Artritis Reumatoide <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí | |

Figura 1: Página de cálculo del riesgo de fractura para la población española mediante el FRAX (6).

La osteoporosis es una enfermedad asintomática y la primera manifestación clínica son a menudo las fracturas que surgen. Las fracturas de cadera son un sustituto útil para determinar la carga internacional de la osteoporosis. Aunque representan menos del 20% de todas las fracturas osteoporóticas, constituyen la mayoría de los gastos de atención de salud relacionados con fracturas (7).

Los factores de riesgo comunes para esta enfermedad incluyen edad avanzada, disminución del nivel de actividad, raza, tabaquismo e influencias hormonales. A medida que las personas envejecen, pierden la capacidad de agregar masa ósea y comienzan a reabsorber el calcio y el fosfato almacenados en el hueso para mantener su homeostasis electrolítica(8).

En las mujeres, tras el inicio de la menopausia existe un incremento evidente en la incidencia de esta enfermedad, mientras que en la mayoría de los hombres, el riesgo de osteoporosis aumenta lenta y constantemente con la edad, ya que no hay una caída menopáusica en las hormonas esteroideas sexuales; sin embargo, las afecciones o terapias que afectan la producción o el funcionamiento de los esteroides sexuales, como el hipogonadismo o la terapia de privación de andrógenos para hombres con cáncer de próstata también pueden aumentar el riesgo de osteoporosis (9).

El conocimiento de las complicaciones de otras enfermedades crónicas es dramáticamente mayor que el conocimiento de las devastadoras consecuencias de la osteoporosis (10). Además hay una infrautilización de las medidas disponibles para combatir la enfermedad y, por lo tanto, existe la necesidad de evaluar las mejores prácticas en prevención y tratamiento, ya que la adopción de éstas en todos los países puede resultar en reducciones significativas en la carga de esta enfermedad (3).

En 2004, el Comité Nacional de Aseguramiento de la Calidad midió el porcentaje de mujeres ≥ 67 años de edad con una fractura previa que se sometieron a pruebas de DMO o recibieron un

medicamento para la osteoporosis. Solo el 18% de las mujeres en los planes de salud cumplieron con este estándar(11).

En lo referente al costo de la osteoporosis, incluida la intervención farmacológica en la Unión Europea en 2010, se estimó en 37 mil millones de euros. Los costos de tratamiento de fracturas incidentes representaron el 66% de este costo, la prevención farmacológica el 5% y la atención a largo plazo por fracturas el 29%. La carga total de salud, medida en términos de años ganados ajustados por calidad de vida (AVAC) perdidos, se estimó en 1,180,000 AVAC para la Unión Europea. El doble de AVAC se perdió en las mujeres en comparación con los hombres.

Debido a los cambios en la demografía de la población, el número de hombres y mujeres con osteoporosis, utilizando el criterio diagnóstico de la OMS, aumentará de 27,5 millones en 2010 a 33,9 millones en 2025, lo que corresponde a un aumento del 23%. (11)

En definitiva la osteoporosis se encuentra entre las crisis sanitarias más importantes para los países industrializados con poblaciones que envejecen (12) y es de vital importancia su prevención, diagnóstico y tratamiento.

2.2 Fractura de cadera

Una fractura de cadera es una fractura del fémur proximal, ya sea a través del cuello femoral (intracapsular) o más distalmente a través de la región trocantérica (extracapsular) y se considera el resultado más devastador asociado con la osteoporosis(3). Esta fractura causa dolor, discapacidad, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura y supone un problema de salud cada vez mayor, ya que se estima que, en todo el mundo, el número de fracturas de cadera se duplicará aproximadamente a 2,6 millones para el año 2025 y 4,5 millones para el año 2050(13).

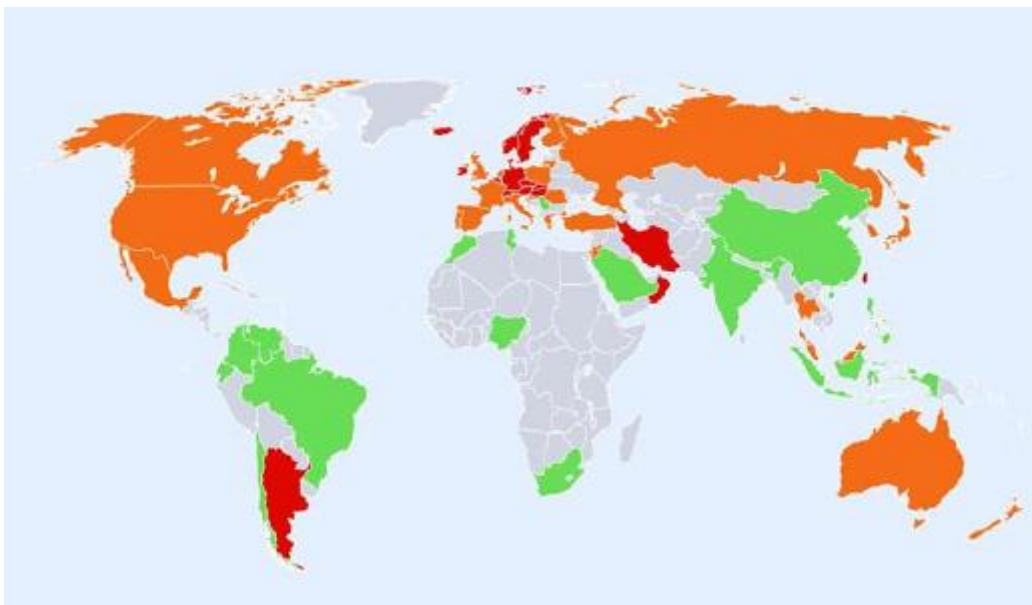


Figura 2. Tasas de fractura de cadera para hombres y mujeres combinadas en diferentes países del mundo clasificadas por riesgo (7). Donde hay estimaciones disponibles, los países están codificados por color rojo (incidencia anual > 250 / 100,000), naranja (150–250 / 100,000) o verde (<150 / 100,000)

En España, la incidencia anual de fracturas de cadera en pacientes de ≥ 65 años se ha estimado en 36,000 (90.5% de todas las fracturas de cadera), y aumenta continuamente debido al envejecimiento de la población (aumento del 18% entre 1997 y 2008)(14)

La fractura de cadera afecta principalmente a mujeres de edad avanzada y presenta una gran variabilidad en la estacionalidad, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad entre las diferentes regiones autónomas de España (15). Los pacientes varones de edad avanzada con afecciones comórbidas graves, que ingresan en invierno y en regiones de clima frío tienen más riesgo de mortalidad hospitalaria. En general, los hombres exhiben una tasa de mortalidad más alta y tienen menos probabilidades de recuperar la independencia funcional después de la fractura osteoporótica que las mujeres (9). Además, también existen variaciones regionales en las tasas de incidencia dentro del mismo país. Estas diferencias parecen ser de etiología multifactorial e incluye factores tales como causas socioeconómicas, variación en los estilos de vida (ejercicio físico y nutrición), el grado de industrialización y desarrollo económico en la región y la diversidad genética.

Se han visto también discrepancias en el cuidado ambulatorio durante los meses posteriores. La edad media de aparición de la fractura es de aproximadamente 80 años en la mayoría de las

comunidades autónomas, con excepción de Ceuta, Melilla y las Islas Canarias, donde aparecen las fracturas de cadera con edades menores (75 años aproximadamente). La duración media de la estancia hospitalaria es desde 11 días en las Islas Baleares y La Rioja hasta 20–22 días en Canarias y Melilla (15). Estas diferencias podrían estar relacionadas con diferencias en la demora quirúrgica y la existencia de equipos multidisciplinares para su seguimiento. Es deseable un abordaje y consenso a nivel nacional de este problema sanitario, con pautas de actuación comunes, ya que podría suponer grandes beneficios socioeconómicos y sanitarios globales(16).

En España, las fracturas osteoporóticas de cadera incurren en un alto costo social y económico, concretamente el costo directo promedio es de 9690 euros (intervalo de confianza del 95%: 9184–10,197) en mujeres y 9019 euros (8079–9958) en hombres. Sin embargo, esta carga se subestima sistemáticamente, ya que generalmente sólo se considera el período de hospitalización. Las fracturas de cadera también se asocian con una alta mortalidad tanto durante la hospitalización como después del alta (14). Además, los pacientes que viven independientemente de los cuidadores o los miembros de la familia disminuyen después de 12 meses en comparación con el valor inicial.

El riesgo de mortalidad de la fractura de cadera, por lo tanto, aumenta aproximadamente dos veces durante el primer año posterior a la fractura, después de lo cual disminuye; Sin embargo, sigue habiendo un riesgo excesivo de mortalidad 5 a 10 años después de la fractura de cadera. Este exceso de mortalidad es más pronunciado entre las personas que tienen valores más bajos de DMO y algunos datos sugieren que la osteoporosis es un factor de riesgo de mortalidad a largo plazo en fracturas de cadera (13). La pérdida ósea comienza inmediatamente después de la fractura, pero puede detectarse varios años después. Esta pérdida ósea adicional y rápida después de la fractura de un hueso que soporta peso aumenta sustancialmente el riesgo de fracturas por fragilidad posteriores, por lo tanto, para preservar la densidad ósea y por otras razones, los pacientes de edad avanzada con fracturas de cadera deben movilizarse lo más rápido posible.

Por último, cabe destacar que el 50% de todas las fracturas de cadera se producen en el 16% de la población que ya han presentado una fractura previamente. Por todo ello, el identificar al paciente que ha presentado una fractura por fragilidad es importante porque la siguiente fractura suele producirse durante el primer año tras la fractura actual(17). En septiembre del 2018, la Sociedad Estadounidense para la Investigación de huesos y minerales recomendó que las personas mayores de 65 años que tienen fractura de cadera o columna se traten por osteoporosis (18) ya que numerosos estudios informaron que en aquellos pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis, la tasa de fractura posterior disminuye efectivamente hasta en un 50% y las muertes por mortalidad asociadas a fracturas en un 10% (19).

2.3 Tratamiento para la osteoporosis

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados con metodología óptima han demostrado que los tratamientos antiosteoporóticos pueden disminuir el riesgo de fractura (10).

En primer lugar, el tratamiento no farmacológico incide en aquellas medidas generales como suprimir los principales factores de riesgo para esta enfermedad (disminuir tabaco y alcohol, hacer ejercicio, tomar el sol, tener una dieta equilibrada y prevenir caídas).

En cuanto al tratamiento farmacológico, los fármacos más ampliamente empleados son: (20).

- **Suplementos de calcio**

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. La cantidad existente en un adulto es de aproximadamente 1-1,5 kg del peso corporal, el 99% del cual está presente como cristales de hidroxiapatita. Es el principal componente del hueso, jugando también un importante papel en numerosos procesos bioquímicos. Su homeostasis está regulada por diferentes hormonas, por los riñones y por el intestino. Estos cristales de hidroxiapatita contribuyen a las propiedades mecánicas del hueso, y como reservorio de calcio y fósforo. Se recomienda una ingesta diaria de unos 1000-1200 mg al día, preferiblemente con la dieta. En caso de tomarlo como suplemento, en nuestro medio se pueden encontrar diferentes preparados en forma de carbonato, citrato, pidolato, lactogluconato y gluconato.

- **Vitamina D**

La vitamina D es considerada como un complejo hormonal de vital importancia en el metabolismo fosfo-cálcico. Por sí misma no es activa, debiendo pasar por diferentes hidroxilaciones, en hígado y riñón, para llegar a su metabolito activo, la 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol. Circula por la sangre unida a una globulina transportadora específica. De esta manera es trasladada a los diferentes tejidos y órganos periféricos diana y finalmente se une a las células que la necesitan. Esta unión se realiza gracias a unos receptores nucleares hormonales, llamados receptores para la vitamina D que actúan, activando o inhibiendo la transcripción de los diversos genes responsables de la síntesis de proteínas vitamina D dependientes. Este mecanismo de acción justifica la gran variedad de acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas del calcitriol en el organismo, de ahí que la vitamina D sea actualmente considerada un complejo hormonal capaz no solo de regular la formación de calcio y la absorción de calcio y fósforo en el intestino, sino también en la regulación de numerosos procesos extraóseos.

En definitiva, mantener unos niveles adecuados de vitamina D es fundamental para la salud ósea. Actualmente consideramos que dosis de 800 unidades internacionales (UI) diarias para mantener unos niveles sanguíneos cercanos a los 40 ng/dl es una medida recomendable para mantener una adecuada masa ósea. No se puede recomendar la ingesta de vitamina D con el fin exclusivo de mejorar el proceso de consolidación de las fracturas, porque no hay evidencia para ello, pero sí se puede recomendar que su ingesta y sus niveles sean los adecuados para un mejor equilibrio fosfocalcico sobre todo en el escenario del manejo global del paciente con una fractura por fragilidad.

- **Bifosfonatos**

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P; y la presencia de este doble grupo fosfónico le confiere particular resistencia a la hidrólisis. Regulan el metabolismo óseo uniéndose a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada, permanecen en el esqueleto durante un tiempo prolongado, ejerciendo su actividad antirresortiva. La diferencia antirresortiva de los diferentes bifosfonatos radica en su cadena lateral que parte del átomo de carbono.

- Alendronato

El alendronato es un bifosfonato de segunda generación, que tiene la particularidad de poseer un grupo amino (aminobifosfonatos), que le confiere gran potencia antirresortiva. Además, posee un elevado grado afinidad por la hidroxiapatita del hueso. Los aminobifosfonatos inhiben la farnesil pirofosfato sintetasa, interfiriendo en la vía metabólica del mevalonato, que altera el borde ondulado del osteoclasto e inhibiendo su actividad resortiva y finalmente produce su apoptosis. La inhibición de la actividad de los osteoclastos, evita la pérdida ósea y mejora la resistencia del hueso.

- Risedronato

El risedronato es un bifosfonato de tercera generación que contiene un grupo hidroxilo y un átomo de nitrógeno incluido en un anillo heterocíclico. Es uno de los bifosfonatos con mayor afinidad por el hueso.

- Ibandronato

El ibandronato es un bifosfonato de tercera generación que contiene un grupo nitrogenado y otro hidroxilo y que es activo por vía oral e intravenosa. Inhibe también la farnesil pirofosfato sintetasa, siendo más potente que alendronato, pero menos que risedronato y zolendronato.

- Zolendronato

El ácido zoledrónico es un bifosfonato nitrogenado de tercera generación con actividad antiosteoclástica, antitumoral y antiangiogénica que se administra de forma intravenosa. Inhibe la farnesil pirofosfato sintetasa interfiriendo con la cadena del mevalonato e inhibiendo la isoprenilación proteínica, necesaria para la actividad biológica de los osteoclastos. Es el bifosfonato que se une con mayor afinidad a los cristales de hidroxiapatita en el hueso, con mayor intensidad en lugares de alto índice de recambio óseo, reduciendo la velocidad del mismo.

Como resumen del apartado referente a los bifosfonatos y analizando las últimas revisiones y meta-análisis publicados, podemos decir que el uso de bifosfonatos es seguro cuando se administra inmediatamente después de la producción de una fractura o de su tratamiento quirúrgico. Las alteraciones que se producen a nivel biológico, sobre todo en la fase de remodelado, no alteran la estructura y resistencia mecánica final del callo de fractura. En el uso de zolendronato sí que es conveniente seguir las recomendaciones de la ficha técnica de administrarlo al menos dos semanas después de la fractura, para conseguir una reparación de mejor calidad.

- **Moduladores de los receptores estrogénicos (SERM)**

Dentro de estos fármacos disponemos del Raloxifeno y Bazedoxifeno, que los trataremos de forma conjunta. El raloxifeno se considera un SERM de segunda generación, mientras que el bazedoxifeno, más reciente, es de tercera. La diferencia entre ambos es la presencia de un núcleo benzotieno en el primero que se sustituye por un núcleo indólico en el segundo. Su mecanismo de acción es a través de la unión a dos tipos de receptores de estrógenos: alfa y beta. Poseen acciones agonistas y antagonistas al mismo tiempo, dependiendo del tipo de tejido. Su acción en el hueso está directamente relacionada con los receptores alfa, con una acción antirresortiva que contrarresta la ausencia de estrógenos.

- **Ranelato de estroncio**

La molécula de ranelato de estroncio (RE) consiste en dos átomos de estroncio estable (farmacóforo) junto a una parte orgánica de ácido ranélico. Es un fármaco con un mecanismo de acción mixto anticatabólicoanabólico, que combina los efectos de los fármacos antirresortivos con los de los formadores de hueso. Es un medicamento activo por vía oral frente a la osteoporosis, actuando con un efecto combinado sobre el metabolismo óseo disminuyendo por un lado la reabsorción y aumentando por otra la formación del hueso, razón por la cual se le considera un agente de “acción dual”.

Actualmente el uso del ranelato de estroncio está muy restringido por varias alertas sanitarias por efectos secundarios. Las indicaciones actuales del fármaco son pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas por contraindicación o intolerancia y que no presenten ni tengan antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular. No deben utilizarse tampoco en pacientes con hipertensión arterial no controlada o inmovilización permanente o temporal. No está contemplada tampoco su utilización para la estimulación de la consolidación ósea, disminución del tiempo de consolidación de las fracturas ni para el tratamiento coadyuvante del retraso de la consolidación ni la pseudoartrosis.

- **Denosumab**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que al unirse al RANK ligando (RANKL) impide la activación osteoclástica. Podría decirse que replica la acción de la osteoprotegerina (OPG), una glicoproteína sintetizada fundamentalmente por el osteoblasto y que es una pieza fundamental en la interacción entre osteoblasto y osteoclasto formando parte del complejo RANKL/OPG/RANK. El balance entre RANKL/OPG es crítico en lo relativo a la capacidad de resorción ósea. Si esta ratio aumenta ello se traduce en un estímulo de la actividad osteoclástica y por tanto en un descenso de la mineralización ósea. Por el contrario, el descenso de este cociente (por disminución del RANK o aumento OPG) se traduce en una menor actividad osteoclástica. Este es el mecanismo que explica la eficacia de denosumab como medicación antirresortiva en el tratamiento de la osteoporosis.

- **Teriparatida**

Teriparatide es un fármaco anabólico que estimula la formación de hueso por efecto directo sobre los osteoblastos, aumentando indirectamente la absorción intestinal de Ca, y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato. Se puede utilizar sin ningún

problema en el momento inicial de la fractura en aquellos casos que se considere. No sólo no afecta negativamente al desarrollo del callo de fractura, sino que mejora la formación del mismo.

- **Nuevos tratamientos**

Actualmente se encuentran en fase avanzada de desarrollo clínico dos nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis: romosozumab y abaloparatida (1).

- Romosozumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado que se une y bloquea la esclerostina. Administrado por vía subcutánea mensual durante 1 año, seguido por denosumab o por ácido alendrónico durante un año adicional, mostró una reducción significativa de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. En uno de los estudios se observó un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares graves, con respecto al ácido alendrónico, lo que ha motivado un requerimiento por parte de la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) de realizar estudios adicionales.
- Abaloparatida es un análogo sintético de 34 aminoácidos de la proteína relacionada con la paratiroides humana (PTHrP) y es un activador selectivo de la vía de señalización del receptor PTH tipo 1 lo que da como resultado una señalización más transitoria consistente en un efecto anabólico neto. La abaloparatida se asocia con una reducción significativa en el riesgo de fracturas en comparación con el placebo para nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y osteoporóticas mayores con una reducción significativa en el riesgo de fractura osteoporótica mayor en comparación con teriparatida (21)

Respecto a la duración del tratamiento, la eficacia de los bifosfonatos, en términos de reducción del riesgo de fractura se mantiene como mínimo hasta los tres años de tratamiento. El denosumab produce un aumento progresivo de la DMO durante al menos diez años de tratamiento. No debería suspenderse el tratamiento con denosumab sin instaurar otro tratamiento para la osteoporosis. Teriparatida ha demostrado reducir el riesgo de fractura tras seis meses una vez iniciado el tratamiento. No obstante, es recomendable mantenerlo durante dos años, periodo máximo aprobado.

Por último, hablaremos de la seguridad de estos fármacos. En general, los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis son seguros y presentan una buena tolerabilidad. Los bifosfonatos orales pueden ocasionar una serie de efectos adversos digestivos (pirosis, dispepsia, esofagitis, disfagia o dolor abdominal) y oculares (conjuntivitis, uveítis anterior), de intensidad leve en la mayoría de los casos, que desaparecen al retirar el fármaco. Tras la primera infusión de ácido zoledrónico se ha descrito un cuadro de origen no aclarado que se caracteriza por fiebre, mialgias y dolores óseos y se produce en el 20-30 % de los pacientes. En las infusiones siguientes este cuadro tiende a desaparecer.

El tratamiento con bifosfonatos no aumenta el riesgo cardiovascular. El dolor osteomuscular, el daño renal y la hepatotoxicidad por bifosfonatos son excepcionales y rara vez ocasionarán la retirada del fármaco. No se aconseja su utilización en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min, dado que no existen estudios que hayan demostrado eficacia antifractura en estos pacientes y existe riesgo de deterioro de una osteodistrofia de bajo turnover, entidad cada vez más frecuente en la enfermedad renal crónica.

El denosumab, en la pauta aprobada para el tratamiento de la osteoporosis, es un fármaco bien tolerado, en general. Se ha observado una mayor incidencia de infecciones, sobre todo cutáneas y urinarias, aunque su incidencia global es muy baja. Por otro lado, dada su estructura, no se elimina por el riñón, lo que constituye una ventaja en pacientes con enfermedad renal.

Las reacciones adversas a teriparatida en general no son graves. Son frecuentes dolores musculares, calambres y mareos. El tratamiento con teriparatida puede elevar la calcemia y la calciuria por lo que se aconseja estudiar los niveles de calcio en sangre y orina antes de iniciar el tratamiento.



Figura 3: Pirámide tratamiento secuencial de la osteoporosis (22)

2.4 Adherencia al tratamiento y servicios de enlace de fractura

Las enfermedades crónicas representan un desafío para los médicos tratantes, ya que las tasas de adherencia al régimen terapéutico indicado son bajas y se deterioran con el tiempo(23).

La osteoporosis no es una excepción a esta regla. Los porcentajes de pacientes adheridos al tratamiento con terapia de reemplazo hormonal, raloxifeno y bifosfonatos caen de modo importante durante el primer año y continúan cayendo en adelante. Los pacientes poco cumplidores tienen menor inhibición del recambio óseo, menor ganancia de densidad mineral ósea y mayor riesgo de fractura. Para el sistema de salud esto se refleja en mayores gastos por un mayor número de interacciones.

No se han podido identificar factores clínicos que permitan predecir el cumplimiento, pero las estrategias para mejorarlo deben incluir una buena relación médico-paciente, procurar la efectivización de las visitas de seguimiento en consultorio y utilizar elementos objetivos de respuesta al tratamiento como son los marcadores bioquímicos del recambio y la densitometría ósea. Además, la simplificación del régimen medicamentoso, con tomas semanales o mensuales de los agentes antirresortivos, mejoraría el cumplimiento y la respuesta al tratamiento.

Los principales predictores de pobre adherencia a la medicación son los trastornos psiquiátricos, sobre todo la depresión; la presencia de alteraciones cognitivas; los efectos colaterales de la medicación; la complejidad del tratamiento y la planificación inadecuada del seguimiento. Otros factores identificados son la falta de confianza del paciente en el beneficio del tratamiento, el desconocimiento del paciente sobre su enfermedad, la mala relación médico-paciente, el costo del tratamiento y el olvido de las citas de consultorio.

La adherencia a la medicación, en general, tiene una relación inversa a la frecuencia de las dosis y hay ya bastante evidencia de que la adherencia a los tratamientos para esta enfermedad es subóptima. Se trata también de una enfermedad “silenciosa” (es asintomática u oligosintomática). Uno de cada cuatro pacientes abandona el fármaco indicado dentro de los siete primeros meses.

La baja adherencia al tratamiento de la osteoporosis es un problema muy frecuente e importante ya que después de 12 meses menos de la mitad de los pacientes mantienen la terapia indicada. Además, la baja adherencia se asocia a un incremento del riesgo de fractura (24)

Actualmente, los bifosfonatos son el tratamiento para la osteoporosis más utilizado, pero los regímenes de dosificación inconvenientes o los efectos secundarios de los medicamentos a menudo conducen a la falta de adherencia a los medicamentos. La mala adherencia al tratamiento con bifosfonatos es común y se asocia con malos resultados y mayores costos de tratamiento(25) sin embargo, el denosumab al no ser una terapia oral y estar indicada cada seis meses reporta mejores casos de adherencia al tratamiento.

Por otra parte, las encuestas han demostrado que los cirujanos ortopédicos confían en los médicos de atención primaria para controlar la osteoporosis; los médicos de atención primaria solo lo hacen rutinariamente si así lo aconseja el cirujano ortopédico; y los expertos en osteoporosis, generalmente endocrinólogos o reumatólogos, no tienen motivos para interactuar con el paciente durante el episodio de fractura. La solución comprobada para cerrar la brecha de atención secundaria para la prevención de fracturas es eliminar esta confusión mediante el establecimiento de un Servicio de Enlace de Fractura (FLS)(26).

En 2012, la International Osteoporosis Foundation (IOF) lanzó la Campaña “Capture the Fracture” destinada a reducir sustancialmente la incidencia de fracturas secundarias en todo el mundo y a mejorar la adherencia al tratamiento. Esto se llevó a cabo mediante el establecimiento de un nuevo estándar de atención para los pacientes con fracturas por fragilidad, mediante el cual los proveedores de atención médica siempre responden a la primera fractura para prevenir la segunda y las fracturas posteriores.

Numerosos estudios han demostrado que la implementación de programas para mejorar el tratamiento de la osteoporosis es muy útil para garantizar la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis después del ingreso debido a la fractura por fragilidad (27).

Además de la efectividad clínica, la puesta en marcha de un FLS también debe sopesar la rentabilidad de dicha intervención. Varios FLS han realizado análisis de costos formales de sus FLS existentes, la mayoría de ellos utilizando modelos de análisis de decisión. Los análisis realizados junto con un ensayo aleatorio de un FLS para pacientes con fractura de cadera y fractura de muñeca con atención habitual informaron que, por cada 100 pacientes manejados, evitarían 6 fracturas (4 caderas) y 3 fracturas (1 cadera), respectivamente. Esto resultaría en un ahorro de más de 250,000 dólares para el sistema de atención médica y hasta 4 años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados(28).

Estos estudios demuestran que los FLS son rentables y ahorran costos. La inversión en FLS reduciría las fracturas futuras, lo que finalmente se traduciría en un menor costo general de atención médica.

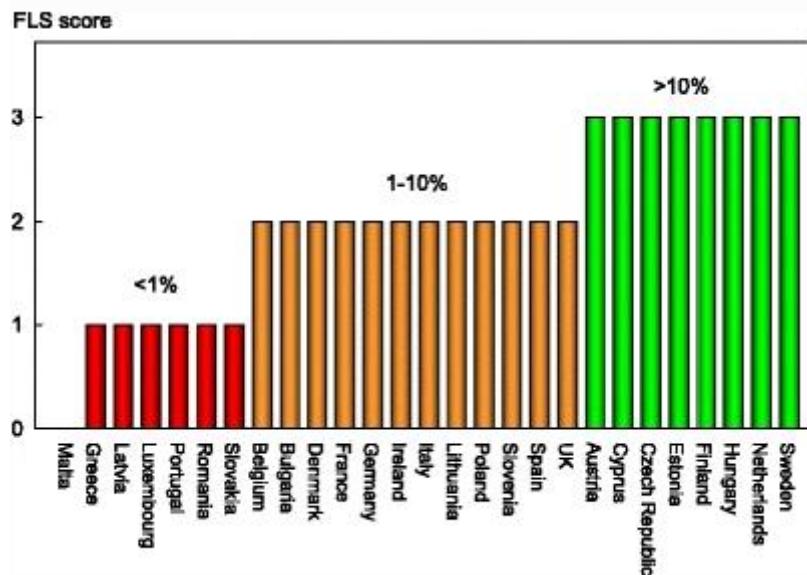


Figura 4: Puntuaciones asignadas por país sobre la disponibilidad de servicios de enlace de fracturas en hospitales por estado miembro (auditoría IOF)(29)

La actuación de los FLS se fundamenta en un protocolo estandarizado de atención al paciente basado en los siguientes pilares:

- Identificación de pacientes con fractura reciente
- Identificación del facultativo especialista adecuado, dentro del circuito propio del hospital, para cada paciente según la fase asistencial y momento del proceso de fractura en que se encuentre.

- Evaluación del riesgo de nueva fractura
- Intervención, indicando tratamiento y recomendaciones dietéticas y de estilos de vida saludables
- Monitorización de los pacientes para asegurar una correcta adherencia y recogida de datos

En España, la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral), ha liderado la prevención secundaria de fracturas a partir de impulsar la creación de Unidades de Fractura o FLS, siguiendo la campaña “*Capture the Fracture*” siendo uno de los países europeos con mayor número de FLS implementadas (17).

3. Justificación

En nuestro medio la fractura de cadera y el tratamiento para la osteoporosis posterior tienen un importante impacto socioeconómico. La escasa adherencia y la multitud de terapias posibles hacen que su estudio sea relevante a la hora de poder establecer una línea común de actuación y evitar las temidas fracturas por fragilidad que ocurren en los años siguientes a la fractura inicial y que suponen un aumento considerable de la morbimortalidad de los pacientes.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es comparar, en pacientes que han sufrido una fractura de cadera, la incidencia de aparición de nuevas fracturas por fragilidad tras haber implantado un tratamiento médico para la prevención secundaria de osteoporosis, diferenciando tres grupos; un primer grupo de pacientes tratados con Denosumab, un segundo grupo con Alendronato y un tercero con Teriparatida.

4.2 Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios del estudio se contemplan los siguientes:

- Realizar un estudio descriptivo de los pacientes intervenidos de fractura de cadera en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMSZ).
- Analizar los factores que existen en la aparición de refracturas.
- Analizar el tiempo hasta la aparición de refracturas mediante un análisis de supervivencia.
- Evaluar la adherencia al tratamiento a los dos años.

5. Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

Se presenta un estudio analítico observacional retrospectivo en el que analizamos a través de los registros de la historia clínica electrónica del Servicio Aragonés de Salud todos los pacientes dados de alta hospitalaria del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet con diagnóstico de fractura de cadera durante el año 2017 y que tras un seguimiento de 24 meses continuaban su tratamiento para la osteoporosis.

5.2 Población diana

5.2.1 Criterios de inclusión

- Fractura de cadera durante el año 2017.
- Tratamiento para la prevención secundaria de la osteoporosis a los 24 meses de la fractura siguiendo la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM).

5.2.2 Criterios de exclusión

- Exitus hospitalario.
- Otras fracturas previas a la fractura de cadera.
- Contraindicación para iniciar el tratamiento.
- Cese del tratamiento durante el seguimiento o mala adherencia al mismo.

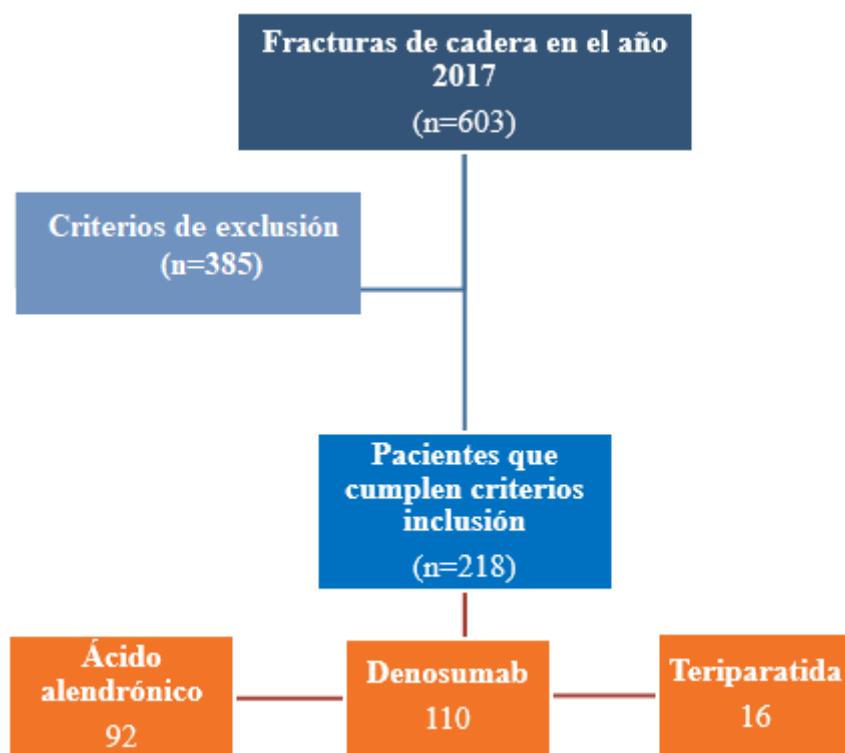


Figura 5 Diagrama de la muestra utilizada para el estudio

5.3 Definición de variables

Una vez realizados los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 218 casos de los cuales recogimos las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Lado de fractura.
- Tipo de fractura (pertrocantérea o subcapital).
- Fecha de ingreso.
- Fecha de alta.
- Fecha de intervención.
- Estancia hospitalaria.
- Tratamiento para la osteoporosis (denosumab, ácido alendrónico o teriparatida).
- Comorbilidades del paciente (neurológicas, cardiovasculares, respiratorias, vasculares, digestivas, renales, infecciosas, tumorales, psiquiátricas y reumáticas).
- Adherencia al tratamiento para la osteoporosis a los 24 meses
- Refracturas a los 3,12 y 24 meses.
- Fecha de refractura.

5.4. Análisis de datos

En cuanto al análisis estadístico de nuestro trabajo, con los datos obtenidos se realizó un estudio descriptivo de la incidencia de refracturas calculando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas y media, mediana, desviación estándar (DE), máximo y mínimo en las cuantitativas. Considerando un intervalo de confianza (IC) del 95% se realizó un análisis bivariante para analizar los factores que influyen en la refractura que incluyó la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas y para las cuantitativas se emplearon las pruebas T-student y ANOVA si la variable seguía una distribución normal o las pruebas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en caso de que la variable no siguiera una distribución normal. La prueba de normalidad realizada fue la de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la metodología de Kaplan-Meier con regresión de Cox para el análisis de tiempo sin fractura. Los análisis se realizarán con el software SPSS 25.0.

5.5. Búsqueda bibliográfica

Para la realización de este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica de los últimos 10 años en las bases de datos de PubMed, Chrochane y Web of Science. Para que dicha búsqueda fuera completa se han utilizado los descriptores de codificación (thesaurus) correspondientes para cada base de datos empleada (MeSH y Major Topic para Pub-Med; Emtree y Major Focus para EMBASE) y se han utilizado operadores booleanos para añadir y/o eliminar términos del cuadro de búsqueda. También hemos recurrido a las diferentes guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología y de la SEIOMM.

De todos los artículos encontrados, excluimos aquellos sin acceso al texto completo o en idiomas distintos al inglés o al castellano. Tras la lectura de los mismos realizamos nuevas búsquedas acerca de las nuevas tendencias, un ejemplo de ello fue la búsqueda de artículos relacionados con las “*fracture liaison services*”.

5.6 Aspectos éticos

Los datos de los pacientes se han obtenido a través de la historia clínica electrónica solicitando el acceso al servicio de Documentación clínica del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) (Anexo 1).

Los ordenadores que han sido fuente de búsqueda de información, están dentro del sistema informático del HUMS con sus sistemas de cortafuegos correspondientes. Además, han sido revisados únicamente los datos de los pacientes que eran relevantes para el objeto del presente estudio.

Al tratarse de un estudio observacional, no se ha realizado ningún tipo de intervención sobre los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con el siguiente código de aprobación: C.P. - C.I. PI20/276 (Anexo 2). Además, el estudio ha sido clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (Anexo 3).

Por parte de los autores cabe destacar que no existe conflicto de intereses.

6. Resultados

6.1 Estudio descriptivo

6.1.2 Adherencia al tratamiento

En nuestro estudio de los 603 pacientes que sufrieron fractura de cadera durante el año 2017 solamente 218 mantuvieron el tratamiento durante dos años, lo que supone una adherencia del 36,15%.

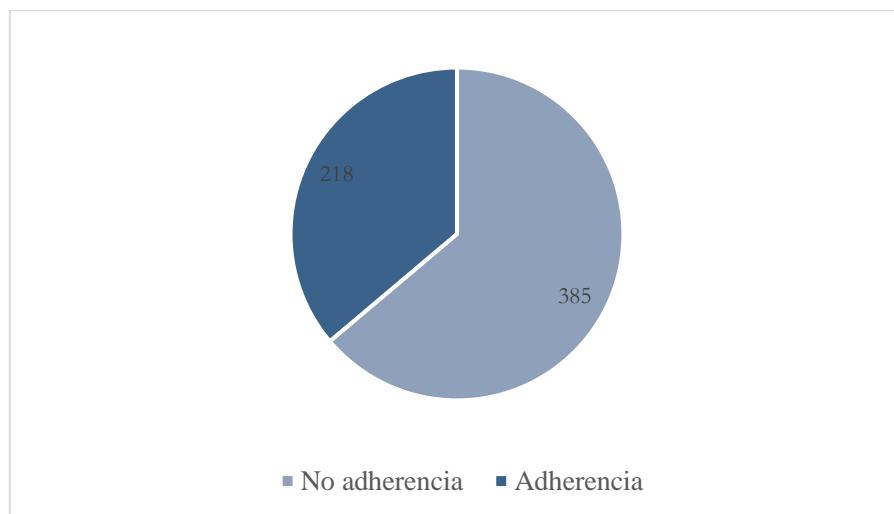


Figura 6 Adherencia al tratamiento en nuestro estudio

6.1.3 Muestra según el sexo

Posteriormente se analizaron datos de los 218 pacientes que fueron finalmente aptos para el estudio tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 164 (75,2%) fueron mujeres y 54 (24,8%) fueron varones, la media de edad ($\pm DE$) fue 85,7 ($\pm 8,0$) años con mediana 86,5 y rango (104-36).

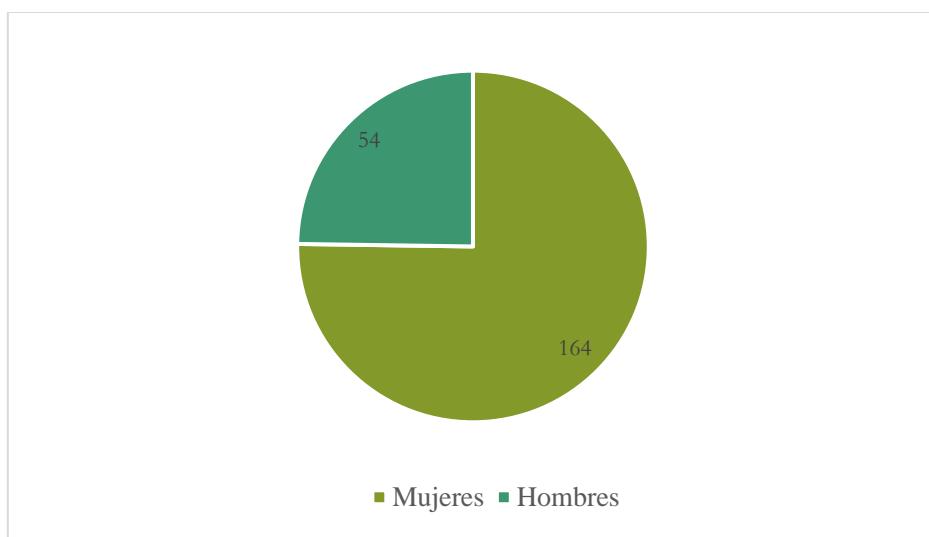


Figura 7 Muestra según el sexo

6.1.4. Lateralidad y tipo de fractura

Un total de 115 pacientes (52,8) presentaron fractura en el lado izquierdo y 103 (47,2%) en el lado derecho. Fueron petrocantáreas (Extracapsulares) en 119 casos (54,6%) y de cuello femoral (intracapsulares) en 99 casos (45,4%).

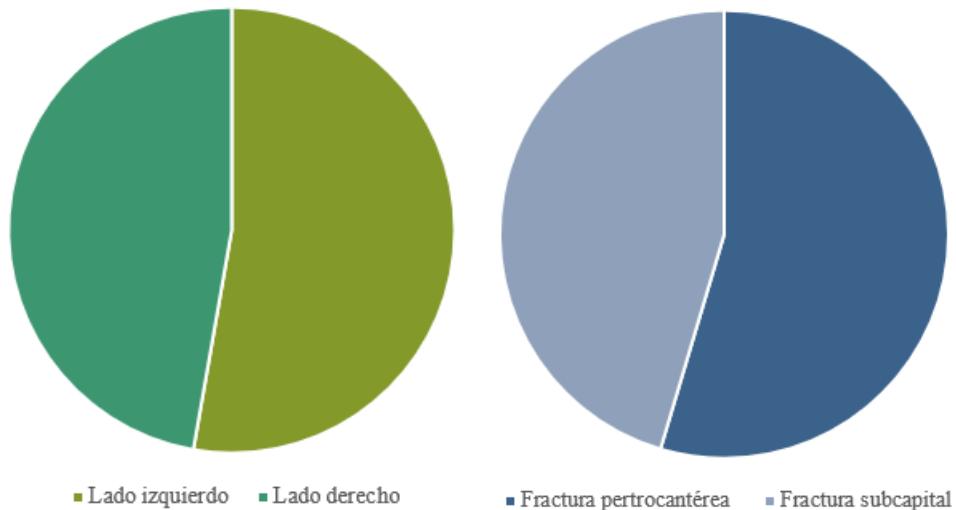


Figura 8 Lado y tipos de fractura de cadera

6.1.5 Comorbilidades

Hasta 141 pacientes (64,7%) presentaron comorbilidad de algún tipo. La comorbilidad neurológica estuvo presente en 52 (23,9%) pacientes, la cardiovascular en 65 (29,8%), la respiratoria en 22 (10,1%), la vascular en 3 (1,1%), la digestiva en 19 (8,7%), la renal en 24 (11,0%), la infecciosa en 3 (1,4%), la oncológica en 22 (10,1%), 1 paciente (0,5%) presentó comorbilidad psiquiátrica y 1 (0,5%) artritis reumatoide.

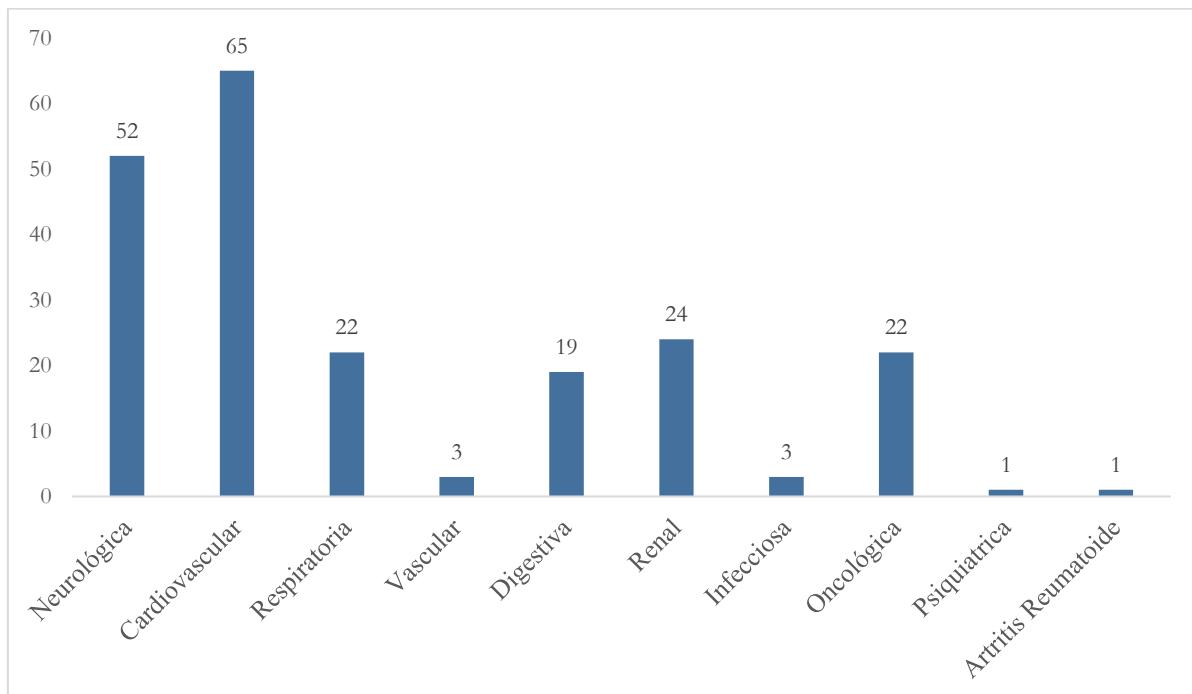


Figura 9 Comorbilidades de los pacientes de la muestra

6.1.6 Tratamiento al alta

En cuanto al estudio de refracturas, al alta recibieron Denosumab 110 pacientes (50,5%), Alendronato 92 pacientes (42,2%) y Teriparatida 16 pacientes (7,3%). La estancia hospitalaria media ($\pm DE$) fue de 8,9 ($\pm 4,1$) días con mediana 8 y rango (36-3) días.

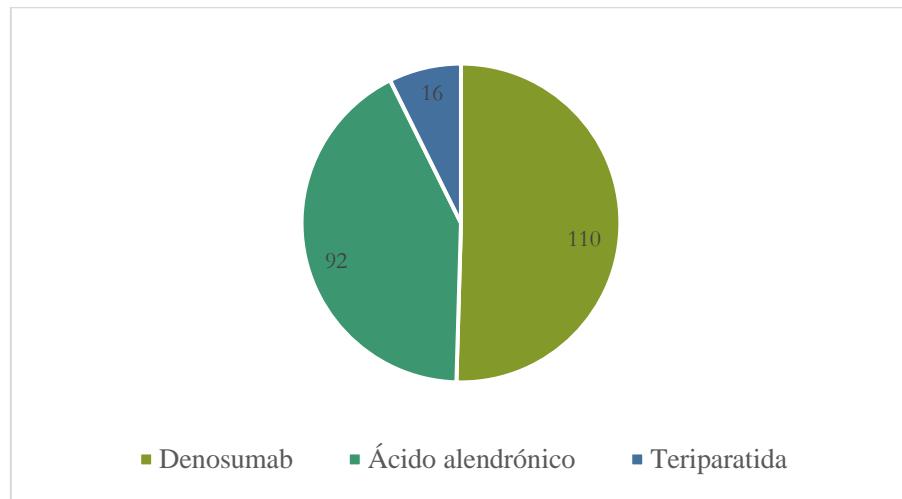


Figura 10 Tratamiento farmacológico posterior a la fractura

6.1.7 Refracturas y seguimiento

Durante el seguimiento posterior, se notificaron 33 refracturas en un total de 32 pacientes (14,7%) en un periodo medio ($\pm DE$) de observación de 688 (± 133) días. Ello supone una tasa de incidencia de 7,5 IC 95%: (5,2 – 10,6) refracturas personas y año.

6.1.8 Refracturas en el tiempo y localización

A los 3 meses únicamente 3 pacientes presentaron refractura, todas ellas de miembro superior. Entre los 3 y los 12 meses, se notificaron 16 refracturas, 6 de miembro superior, 6 de miembro inferior y 4 de columna. Entre los 12 y 24 meses se notificaron 14 refracturas adicionales, 5 de miembro superior, 4 de miembro inferior y 5 de columna. La distribución de fracturas se presenta en la Figura 11.

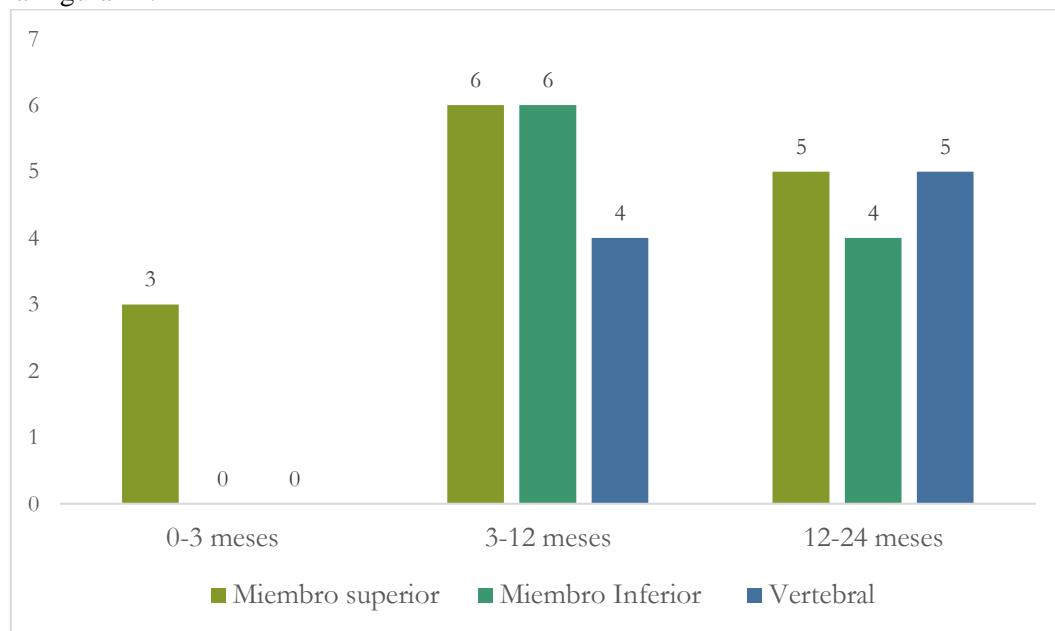


Figura 11 Casos de refractura

La mediana de tiempo hasta la fractura según estimaciones de Kaplan-Meier fue 753 días IC 95%: (724,1 – 781,8). La función de supervivencia se presenta en la Figura 12.

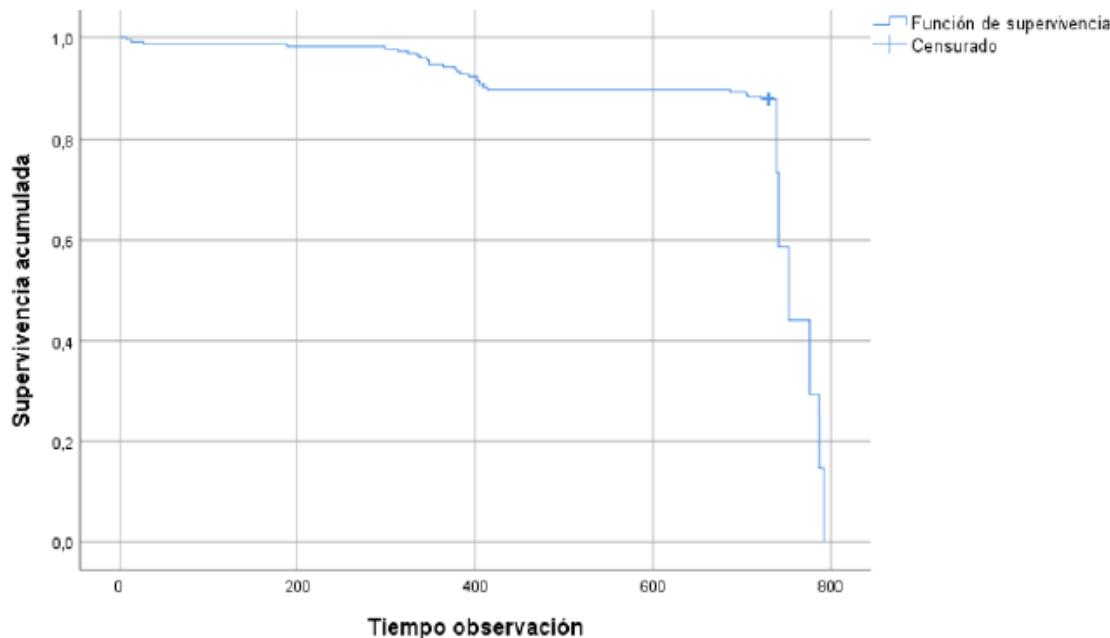


Figura 12 Estimación de curva de supervivencia sin fractura

6.2 Estudio comparativo

A continuación, se muestran los resultados de la asociación de variables del paciente con la presencia de refractura.

6.2.1 Relación con género

La Tabla 1 y la Figura 13 presentan la relación de pacientes con refractura y género. De un total de 32 pacientes con refractura, 22 (68,8%) fueron mujeres y 10 (31,3%) fueron varones. No se notificaron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes, $p=0,358$, por lo que no se puede concluir que exista asociación estadística entre la presencia de refracturas y el género del paciente.

| Refractura | Mujer | Varón | Total |
|------------|------------|-----------|-------|
| No, n (%) | 142 (76.3) | 44 (23.7) | 186 |
| Sí, n (%) | 22 (68.8) | 10 (31.3) | 32 |
| Total | 164 | 54 | 218 |

Chi-cuadrado de Pearson, $p=0.358$

Tabla 1 Relación entre pacientes con refractura y género

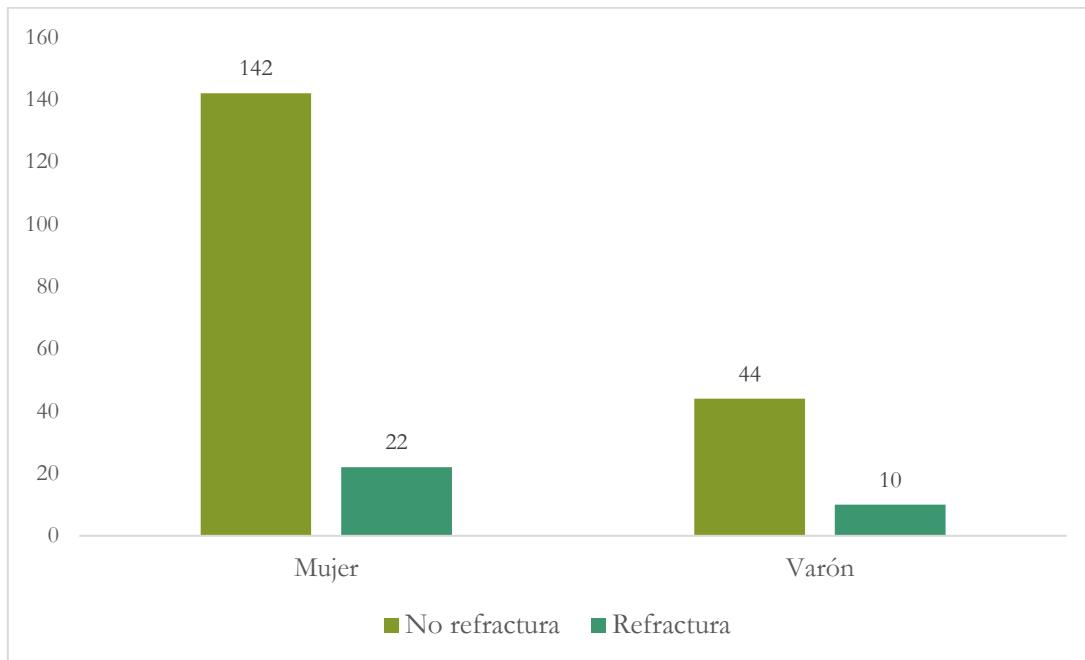


Figura 13 Relación entre paciente con refractura y género.

6.2.2 Relación con lado de fractura

La Tabla 2 presenta la relación de pacientes con refractura y lado de fractura. De un total de 32 pacientes con refractura, 17 (53,1%) presentaron fractura previa en lado izquierdo y 15 (46,9%) en el lado derecho. No se notificaron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes, $p=0,964$, por lo que no se puede concluir que exista asociación estadística entre la presencia de refracturas y el lado de la fractura previa.

| Refractura | Izquierdo | Derecho | Total |
|------------|-----------|-----------|-------|
| No, n(%) | 98 (52.7) | 88 (47.3) | 186 |
| Sí, n(%) | 17 (53.1) | 15 (46.9) | 32 |
| Total | 115 | 103 | 218 |

Chi-cuadrado de Pearson, $p=0.964$

Tabla 2 Relación entre pacientes con refractura y lado de fractura

6.2.3 Relación con comorbilidades

La presencia de las diferentes comorbilidades en pacientes con y sin refractura se presenta en la Tabla 3 y la Figura 14. En la tabla se ve como no existe relación estadísticamente significativa entre presencia de comorbilidades y refractura ya que todos los valores de p superan el 0,05.

| Presencia de comorbilidad | Con comorbilidad y sin refractura | Con comorbilidad y con refractura | Valor p (Chi cuadrado de Pearson) |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| General, N=141, n(%) | 124 (87.9) | 17 (12.1) | 0.128 |
| Neurológica, N=52, n(%) | 44 (84.6) | 8 (15.4) | 0.882 |
| Cardiovascular, N=65, n(%) | 55 (84.6) | 10 (15.4) | 0.862 |
| Respiratoria, N=22, n(%) | 18 (81.8) | 4 (18.2) | 0.542* |
| Vascular, N=3, n(%) | 3(100) | 0 (0) | No calculada |
| Digestiva, N=19, n(%) | 17 (89.5) | 2 (10.5) | 0.746* |
| Renal, N=24, n(%) | 21 (87.5) | 3 (12.5) | 1* |
| Infecciosa, N=3, n(%) | 3 (100) | 0 (0) | No calculada |
| Oncológica, N=22, n(%) | 20 (90.9) | 2 (9.1) | 0.750* |
| Psiquiátrica, N=1, n(%) | 1 (100) | 0 (0) | No calculada |
| Artritis reumatoide, N=1, n(%) | 1 (100) | 0 (0) | No calculada |

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 3 Relación entre presencia de comorbilidades y pacientes con refractura

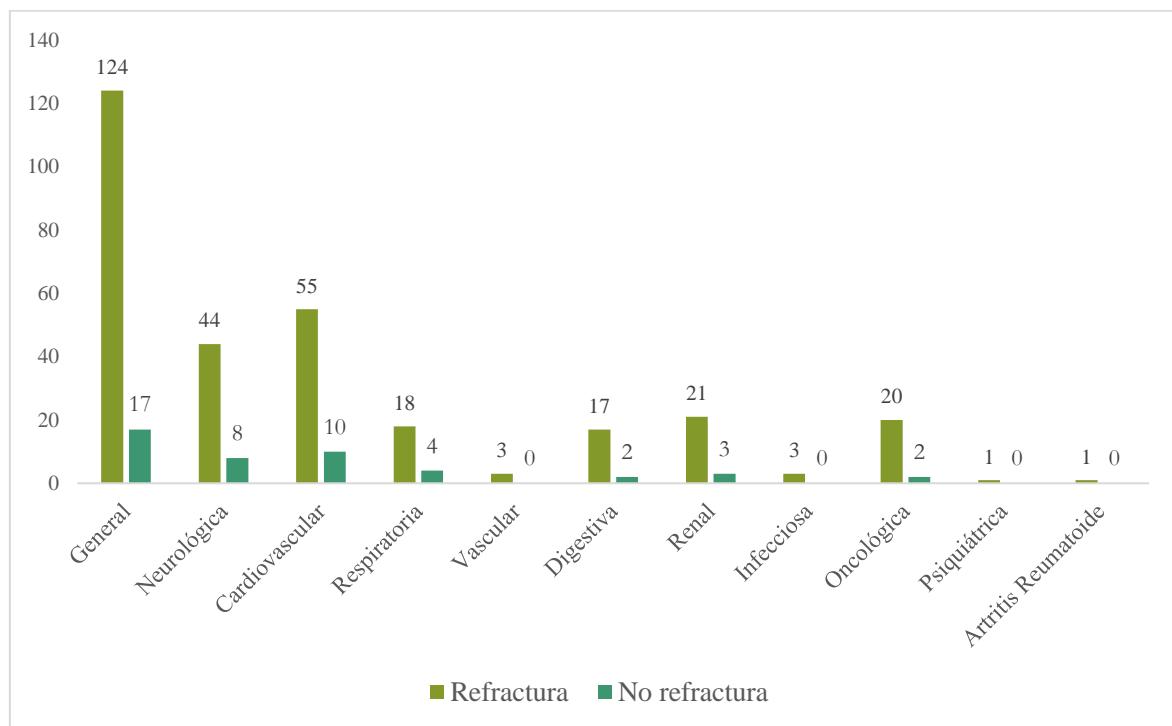


Figura 14 Relación entre presencia de comorbilidades y refractura

6.2.4 Relación con tratamiento para la osteoporosis

La Tabla 4 y la Figura 15 presentan la relación de pacientes con refractura y tratamiento de osteoporosis. De un total de 32 pacientes con refractura, 14 (43,8%) fueron tratados con Denosumab, 17 (53,1%) con Alendronato y 1 (3,1%) con Teriparatida. No se notificaron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes, $p=0,316$, por lo que no se puede concluir que exista asociación estadística entre la presencia de refracturas y el tratamiento previo. Excluyendo del análisis los 16 pacientes tratados con Teriparatida la relación estadística entre Denosumab y Alendronato tampoco sería estadísticamente significativa, $p=0,259$.

| Refractura | Denosumab | Alendronato | Teriparatida | Total |
|------------|-----------|-------------|--------------|-------|
| No, n(%) | 96 (51.6) | 75(40.3) | 15(8.1) | 186 |
| Sí, n(%) | 14(43.8) | 17 (53.1) | 1 (3.1) | 32 |
| Total | 110 | 92 | 16 | 218 |

Chi cuadrado de Pearson, $p=0.316$

Tabla 4 Relación entre pacientes con refractura y tratamiento para la osteoporosis

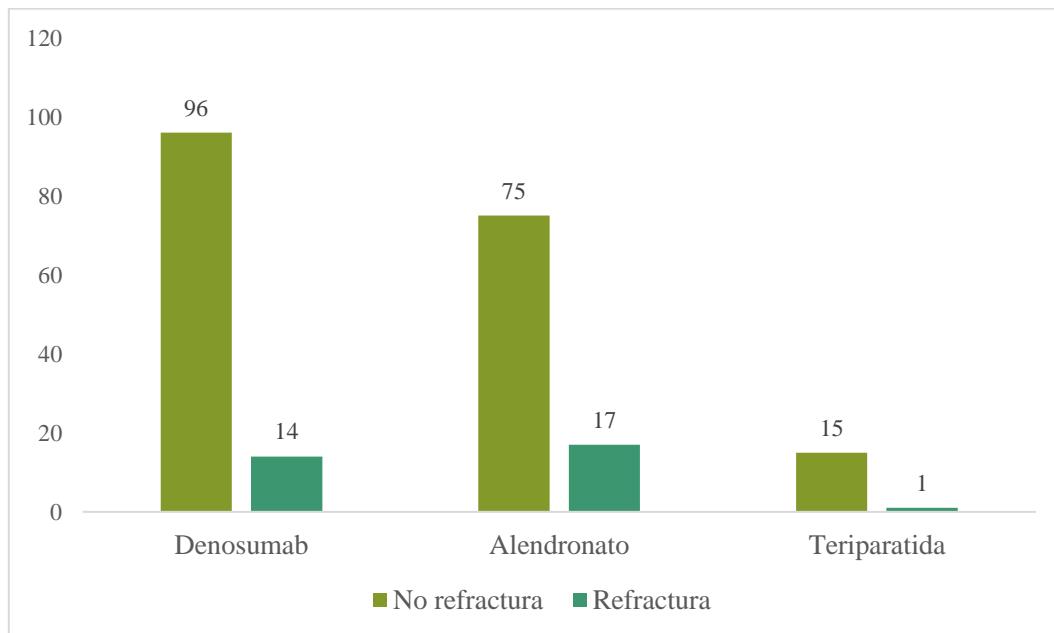


Figura 15 Relación entre pacientes con refactura y tratamiento de osteoporosis

6.2.5 Relación con la edad

La media de edad en pacientes con refractura fue de 85,2 IC 95%: (83,0 – 87,4) y en pacientes sin refractura fue de 86,3 IC 95%: (85,3 – 87,3). Tras realizar la prueba de normalidad y rechazar la hipótesis de normalidad($p=0,009$), en pacientes sin refractura, se realizó la prueba de U Mann-Whitney con un resultado de $p=0,459$ por lo que no se notificaron diferencias estadísticamente significativas con la edad.

6.2.6 Relación con el tiempo hasta la refractura

Por último, se ha calculado la relación entre el tiempo hasta refractura y el tratamiento de la osteoporosis. Debido a que sólo se ha notificado una fractura con Teriparatida, lo que imposibilita el cálculo de la mediana de tiempo hasta la fractura, para analizar el paso del tiempo hasta la fractura en relación con el tratamiento de la osteoporosis se ha eliminado ese grupo. Para este análisis se han excluido también los pacientes que han fallecido sin tener refractura por considerar que pueden tener un sesgo de selección en el tiempo hasta la fractura, es decir, se intenta evitar incluir pacientes que podrían haber tenido fractura, pero han fallecido antes. Los resultados se presentan en la figura 16. La prueba de Log-Rank presentó un valor de $p=0,214$ y la mediana de supervivencia sin fractura fue de 741 IC 95% (737,0 – 744,9) días en pacientes que recibieron Denosumab y 776 IC 95%: (700,0 – 851,1) días en pacientes que recibieron alendronato.

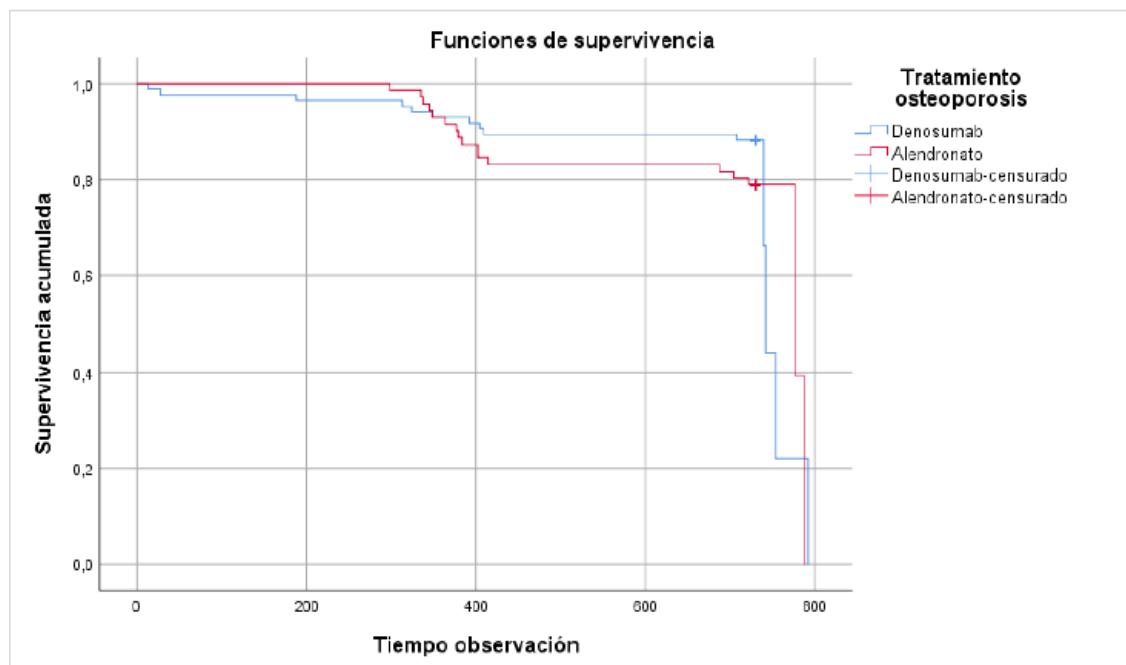


Figura 16 Tiempo de supervivencia sin fractura en pacientes tratados con Denosumab o Alendronato

7. Discusión

Como ya se ha mencionado anteriormente el propósito de este estudio ha sido analizar el índice de refractura según el fármaco empleado para la osteoporosis observando si se evitan más fracturas según demos a los pacientes alendronato, denosumab o teriparatida. Nuestros resultados revelan que no existen diferencias estadísticamente significativas en la aparición de nuevas fracturas dependientes del fármaco.

En la literatura, en los últimos años numerosos estudios han intentado esclarecer qué tratamiento era mejor que el resto.

En este artículo español de 2015, Fernando León Vázquez et al refieren que, la mayoría de los pacientes estudiados no estaban recibiendo tratamiento preventivo antes de su fractura de cadera. Tras ella, aumentó modestamente la prescripción. Además, los fármacos más frecuentemente añadidos fueron calcio, vitamina D y bisfosfonatos (4) datos que se asemejan a los de este estudio.

Cobden et al también encontraron que los pacientes que recibieron suplementos de Calcio y vitamina D además de medicamentos para la osteoporosis tenían un menor riesgo de fractura posterior durante el seguimiento de 3 años (19)

Pedersen et al, refieren que los bisfosfonatos son un pilar en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, siendo el alendronato la opción de primera línea, dada su efectividad y bajo precio. Denosumab fue aprobado en la Unión Europea, incluida Dinamarca, en mayo de 2010 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con alto riesgo de fractura. Tanto el denosumab como el alendronato son fármacos antirresortivos e inhiben los osteoclastos, aunque a través de diferentes mecanismos (2). Raramente se observan algunos de los efectos adversos informados entre los usuarios de bisfosfonatos, como los efectos del tracto gastrointestinal o la lesión renal aguda, con denosumab, debido a las diferencias en la administración y el aclaramiento entre los dos agentes.

A diferencia del tratamiento con alendronato oral semanal, el tratamiento con denosumab, administrado por vía subcutánea cada 6 meses, elimina la necesidad de adherencia del paciente durante ese período. Por otro lado, el denosumab se elimina rápidamente después de 6 meses, mientras que los bisfosfonatos permanecen en el hueso durante muchos años, lo que puede compensar parcialmente la adherencia subóptima (30).

A continuación, se explican estudios comparativos entre los fármacos más comúnmente utilizados como hemos visto en los artículos anteriores, bifosfonatos, denosumab y teriparatida.

En un estudio americano multicéntrico, doble ciego, de fase III, se comparó la eficacia y seguridad de denosumab con alendronato en mujeres posmenopáusicas y se observó que, en la cadera total, denosumab aumentó significativamente la DMO en comparación con alendronato en el mes 12. Además, se observaron aumentos de la DMO significativamente superiores con el tratamiento de denosumab en todas las localizaciones óseas evaluadas. El tratamiento con denosumab produjo una reducción de los marcadores del remodelado óseo significativamente superior en comparación con el tratamiento de alendronato (30).

Otro estudio aleatorizado y abierto comparó la eficacia y seguridad de denosumab con ibandronato previamente tratadas con un bifosfonato y vieron que en mujeres posmenopáusicas previamente tratadas con un bisfosfonato y baja DMO, el tratamiento con denosumab resultó en

mayores aumentos de DMO que el ibandronato en todos los sitios medidos. No se identificaron nuevos riesgos de seguridad con el tratamiento con denosumab (25).

El ensayo FREEDOM ha sido uno de los estudios más relevantes en la última década. En este estudio, (un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3) 7808 mujeres de 60 a 90 años con osteoporosis fueron asignadas aleatoriamente para recibir inyecciones subcutáneas de denosumab (60 mg) o placebo cada 6 meses durante 3 años y se observó que el tratamiento con denosumab durante 3 años redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 68%, las fracturas de cadera en un 40% y las fracturas no vertebrales en un 20%. Además, vieron que el ácido zoledrónico pareció ser menos efectivo para reducir el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas mayores y más livianas y en pacientes con insuficiencia renal moderada (31).

Socrates Papapoulos et al analizaron los resultados tras instaurar denosumab durante 4 años y reportaron que los eventos adversos no aumentaron con la administración de denosumab a largo plazo. Dos eventos adversos en el grupo cruzado se consideraron consistentes con osteonecrosis de la mandíbula. En definitiva, el tratamiento de cinco años con denosumab en mujeres con osteoporosis posmenopáusica mantuvo la reducción de marcadores de regeneración ósea y aumentó la DMO, además de asociarse con bajas tasas de fractura y un perfil favorable de riesgo beneficio(32).

En 2017, se presentó un estudio que comparó teriparatida 20 µg por día con risedronato 35 mg una vez por semana que se inició dentro de las 2 semanas posteriores a la cirugía por una fractura de cadera pertrocantérea. El objetivo primario fue el cambio desde el inicio en la DMO de la columna lumbar a las 78 semanas. Los puntos finales secundarios y exploratorios fueron el cambio en la DMO en el fémur proximal, la función y el dolor de cadera. A las 78 semanas, la DMO aumentó significativamente más con la teriparatida en comparación con el risedronato en columna lumbar y cuello femoral además de la disminución del dolor(13).

Un estudio similar al anterior, el estudio VERO, de dos años de evolución, aleatorizado, doble ciego, con control activo de fractura de punto final incluyó mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida, que tenían al menos 2 fracturas vertebrales basales moderadas o graves y densidad mineral ósea (DMO) ≤ -1.5 . Los pacientes fueron tratados con teriparatida subcutánea 20 µg o con risedronato semanal oral 35 mg. Como conclusión mostraron que, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa, la eficacia antifractura de teriparatida en comparación con risedronato fue consistente en una amplia gama de entornos de pacientes, incluidos pacientes sin tratamiento previo y tratados previamente (33)

Un problema que acontece en el tratamiento para la osteoporosis es la cronicidad del mismo. Se ha estudiado que pautas seguir una vez el paciente ha concluido los primeros 5 años de tratamiento con bifosfonatos o cuando acaba la terapia de dos años con teriparatida.

Por ejemplo, en este estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, doble simulación en 504 mujeres posmenopáusicas ≥ 55 años de edad que habían estado recibiendo tratamiento con alendronato durante al menos 6 meses fueron asignados aleatoriamente a una terapia de alendronato semanal continua o 60 mg de denosumab subcutáneo cada 6 meses y fueron seguidos durante 12 meses. Se evaluaron los cambios en la DMO y los marcadores bioquímicos del recambio óseo. En sujetos en transición a denosumab, la DMO total de cadera aumentó en 1.90% al mes 12 en comparación con un aumento de 1.05% en sujetos que continuaron con alendronato ($p < .0001$)(33).

En nuestro estudio hemos observado una adherencia al tratamiento del 36.15%, cifra que se asemeja al resto de estudios revisados sin un servicio de enlace de fractura (23)(22).

Existen numerosos estudios que hablan de la adherencia al tratamiento antiosteoporotico; Los bisfosfonatos orales son el agente farmacológico más recetado, sin embargo, se ha informado que la adherencia al bifosfonato oral es baja y solo un tercio persiste con ellos al año. Por lo tanto, los resultados relacionados con el tratamiento de la osteoporosis se pueden dividir en la tasa de inicio de la terapia y la tasa de adherencia o persistencia con el tratamiento en momentos posteriores (28)

Un estudio español que incluye educación del paciente y seguimiento telefónico a los 3, 6, 12 y 24 meses registró tasas de adherencia al tratamiento del 72% al año y del 73% a los 2 años, con una adherencia significativamente mejor entre las mujeres(34).

Por último El modelo FLS o Unidad de Fractura (UF) parece ser el más efectivo en términos de evaluación e inicio de tratamiento, además de ser coste efectivo y de existir experiencias positivas en nuestro país (30)

Se ha demostrado que los FLS son beneficiosos para los pacientes y los proveedores de atención médica, con los mejores resultados demostrados por servicios intensivos dirigidos por un coordinador que se responsabilizan de todo el proceso, desde la identificación del paciente después de una fractura por fragilidad incidente hasta la investigación y el tratamiento de la osteoporosis y seguimiento a largo plazo para garantizar la adherencia. Los centros que actualmente no tienen un FLS deben tomar las medidas necesarias para implementar uno, ya que los beneficios potenciales solo aumentarán con el tiempo con el envejecimiento de la población (28)

Dadas las bajas tasas de adherencia observadas en este y otros estudios, sería importante poder implantar los servicios de enlaces de fracturas para aumentar esta proporción y ganar así rentabilidad y sobre todo morbimortalidad en estos pacientes ya que numerosos estudios han mostrado notables diferencias en estos porcentajes.

Un ejemplo de ello es el estudio de Naranjo et al en el que dicen que después de 2 años de implementación de un FLS, el programa detectó 1674 pacientes con fractura, de los cuales 759 finalmente ingresaron al programa (57% de los elegibles). Después de 3 meses, el 82% de los pacientes prescribieron un tratamiento antirresortivo iniciado. Después de un año, el 52% de los pacientes en el programa, el 72% de los de un tratamiento prescrito, estaban tomando antirresortivos. La adherencia a los 24 meses entre los que habían recetado medicamentos antifractura fue del 73% (34)

Datos similares de adherencia con FLS implementada son reportados por Reginster et al; La implementación de un FLS de alta intensidad con un seguimiento sistemático en un entorno ambulatorio, resultó en un alto porcentaje de iniciación de medicamentos para la osteoporosis con el tiempo, y más de la mitad de los sujetos fueron persistentes y cumplieron la terapia 2 años después del inicio. Además, el porcentaje de reinicio del tratamiento después de la interrupción fue superior al 50%(12)

Para finalizar esta discusión, hablaremos de las limitaciones de nuestro estudio.

Una limitación importante en cuanto al diseño del trabajo es que es retrospectivo. Además, nuestros datos de adherencia se basan en la receta electrónica de los pacientes, es decir, la

dispensación de medicamentos contra la osteoporosis puede no corresponder a la ingesta real de los mismos.

Por otra parte, no existe un protocolo de tratamiento farmacológico para la osteoporosis al alta en nuestro servicio siendo decisión del facultativo el fármaco a utilizar en cada paciente.

8. Conclusiones

1. No existen diferencias en la incidencia de fracturas dependientes del fármaco administrado para la prevención secundaria de la osteoporosis.
2. Las comorbilidades y la edad de los pacientes no presentan una relación estadísticamente significativa con el índice de fractura.
3. La mayoría de las fracturas aparecen pasados los tres meses del evento inicial.
4. Creemos de vital importancia la implantación de los servicios de enlace de fractura en centros hospitalarios de tercer nivel como el Hospital Universitario Miguel Servet para conseguir mejores tasas de adherencia a este tipo de tratamientos dado el elevado volumen de fracturas de cadera que se registran en ellos.
5. Conocer el impacto socioeconómico de esta enfermedad silenciosa y crónica como es la osteoporosis entre los distintos facultativos para intentar mejorar las líneas de actuación en cuanto a diagnóstico, evolución y tratamiento.

9. Agradecimientos

Quiero agradecer al Dr. Ignacio Carbonel Bueno por su incalculable ayuda en la dirección de este trabajo y al doctor Miguel Lizcano Palomares, por su ayuda con la recogida y análisis de los datos. Agradecer además a todos mis compañeros, por haberme apoyado durante la realización por su ayuda en algunas de las fases del trabajo y expresar el deseo, de que este sea el inicio de muchos otros proyectos de investigación conjunta.

10.Bibliografía

1. Recomendaciones SER sobre Osteoporosis [Internet]. SER. 2018. Disponible en: <https://www.ser.es/recomendaciones-ser-sobre-osteoporosis/>
2. 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*. 2019;2(4).
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2013;8(1-2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880487/>
4. León Vázquez F, Bonis J, Bryant Cerezo V, Herrero Hernández S, Jamart Sánchez L, Díaz Holgado A. Prevención de fractura osteoporótica en España: uso de fármacos antes y después de una fractura de cadera. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2015;7(2):54-62.
5. Gómez-Vaquero C, Bianchi M, Santo P, Roig-Vilaseca D, Narváez J, Nolla JM. The activity of a Spanish bone densitometry unit revisited under the point of view of FRAX. *Reumatol Clin*. 2012;8(4):179-83.
6. Gómez Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(3):100-6.
7. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239-56.
8. Bonanni S, Sorensen AA, Dubin J, Drees B. The Role of the Fracture Liaison Service in Osteoporosis Care. *Mo Med*. 2017;114(4):295-8.
9. Denosumab versus Zoledronic Acid for Men with Osteoporosis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409410/>
10. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1765-9.
11. Solomon DH, Katz JN, Finkelstein JS, Polinski JM, Stedman M, Brookhart MA, et al. Osteoporosis improvement: a large-scale randomized controlled trial of patient and primary care physician education. *J Bone Miner Res*. 2007;22(11):1808-15.
12. Reginster J-Y, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams SA, Fitzpatrick LA. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019;30(7):1465-73.
13. Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ, et al. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients With a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):1040-51.

14. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria Í, Montejo J, Carpintero P, et al. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(1):29-39.
15. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008;42(2):278-85.
16. Bartra A, Caeiro J-R, Mesa-Ramos M, Etxebarria-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, et al. Coste de la fractura de cadera osteoporótica en España por comunidad autónoma. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.* 2019;63(1):56-68.
17. Magaña DED. PRESENTACIÓN PROYECTO SEIOMM-FLS EXCELLENCE. :13.
18. Kristensen PK, Ehrenstein V, Shetty N, Pedersen AB. Use of anti-osteoporosis medication dispensing by patients with hip fracture: could we do better? *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1817-25.
19. Cobden A, Cobden SB, Camurcu Y, Ucpunar H, Duman S, Sofu H. Effects of postoperative osteoporosis treatment on subsequent fracture and the 5-year survival rates after hemiarthroplasty for hip fracture. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):100.
20. Foronda IE, Rey JRC, Garijo RL, Cervino EV, Roca-Ruiz L, Ramos MM, et al. Tratamiento farmacológico para la osteoporosis y su influencia en el proceso de consolidación de las fracturas. *Revista de la Sociedad Andaluza de Traumatología y Ortopedia.* 2016;33(1):21-38.
21. McCloskey EV, Fitzpatrick LA, Hu M-Y, Williams G, Kanis JA. Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability. *Arch Osteoporos [Internet].* 2019;14(1). Disponibleen:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373333/>
22. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Tratamiento de la osteoporosis. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2014;11(60):3545-54.
23. Sánchez A. El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. 2006;72:57-62.
24. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone.* 2006;38(6):922-8.
25. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab Compared With Ibandronate in Postmenopausal Women Previously Treated With Bisphosphonate Therapy: A Randomized Open-Label Trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2013;121(6):1291-9.
26. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.
27. Carpintero P, Gil-Garay E, Hernández-Vaquero D, Ferrer H, Munuera L. Interventions to improve inpatient osteoporosis management following first osteoporotic fracture: the PREVENT project. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(2):245-50.
28. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:117-27.

29. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos [Internet]*. 2013;8(1-2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880480/>
30. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, Gregorio LHD, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(1):153-61.
31. McClung MR, Boonen S, Töring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(1):211-8.
32. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):694-701.
33. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(1):72-81.
34. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-González BV, Rodríguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2579-85.

11. Anexos

a. Solicitud de acceso a historias clínicas con fines de investigación

F-14_V2(F)(M_1)c
Revisión C
Página 1 de 1

SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA DEL HUMS
UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA Y ARCHIVO

SOLICITUD DE ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN POR PARTE DE PROFESIONALES PERTENECIENTES AL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

D.D.^a Sandra Abando Ruiz NIF 72895390 H

Necesita acceder a información contenida en Historias Clínicas del Hospital Universitario Miguel Servet y cuya relación se detalla en anexo, para llevar a cabo el proyecto de investigación sobre Análisis del tratamiento osteoprotético y el índice de refractura en pacientes con fractura de cadera en el Hospital Universitario Miguel Servet (Título del trabajo) y con el objetivo de trabajo fin de máster (Tesis doctoral, Artículo, trabajo fin de grado, etc)

La realización de este trabajo se realiza bajo la dirección de los siguientes profesionales

Dr/a Iguacio Cabanel Bueno
(Nombres de director/es de Tesis, Tutor de Residentes, profesionales que van a tutorizar)

y la autorización de CEICA
(Comisión de Investigación del Centro, CEICA, etc.)

| | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| GONZALEZ | Firmado digitalmente por GONZALEZ |
| HINJOS | HINJOS MARIA - |
| MARIA - | DNI 03857456B |
| DNI | Fecha: 2020.05.22 |
| 03857456B 13:21:46 +02'00' | |

COMPROMISO DEL SOLICITANTE:

El solicitante declara que los datos aportados en esta solicitud son correctos y se compromete al uso adecuado de la información que recibe de las historias clínicas revisadas, de conformidad con lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

La falta de la debida custodia o secreto de identificación personal de acceso, el uso de la información para cualquier otro fin que no sea el expresado o el quebranto de la confidencialidad de la información recogida, dará lugar a la exigencia de responsabilidades administrativas/civiles/penales que correspondan según infracción/falta/delito cometido conforme al marco legislativo vigente.

Zaragoza, a 20 de Mayo de 2020

Fdo.: J. Cabanel

(Solicitante) Sandra Abando, Iguacio Cabanel
salud
servicio aragonés de salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET
DIRECCIÓN DE HOSPITAL
Vº Bº Adasqui Ramón Portillo del Olmo
Director del Hospital Universitario Miguel Servet

Fdo.: _____
(Centro, Organismo, Departamento Investigador)

Autorizado: Fecha: 10/IV/2020

Fdo.: J. Cabanel
Responsable U. Documentación Clínica y Archivo

Unidad de Documentación Clínica y Archivo del HUMS. Teléfono: 976-76-55-50. Fax: 976-76-55-51 e-mail: jazarom@salud.aragon.es

b. Aprobación del proyecto por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón



Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos
C.P. - C.I. PI20/276
10 de junio de 2020

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 10/06/2020, Acta Nº 13/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Análisis del tratamiento osteoporótico y el índice de fractura en el servicio de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Alumna: Sandra Abando Ruiz

Director: Ignacio Carbonel Bueno

Versión protocolo: v3. junio 2020

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos sin el consentimiento expreso de los pacientes, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

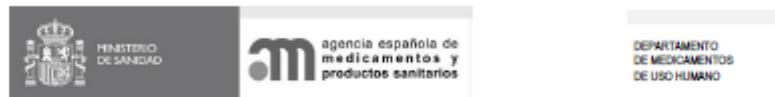
3º. Por lo que este CEIC emite DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ Firmado digitalmente
por GONZÁLEZ HINJOS
HINJOS MARÍA - MARÍA - DNI 03857456B
DNI 03857456B Fecha: 2020.06.12
12:34:23 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

- c. Clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano (AEMPS)



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a SANDRA ABANDO RUIZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 11 de mayo de 2020, por D^a SANDRA ABANDO RUIZ, para la clasificación del estudio titulado "ANALISIS DEL TRATAMIENTO OSTEOPORÓTICO Y EL ÍNDICE DE REFRACTURA TRAS UNA FRACTURA DE CADERA EN EL SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET", con código SAR-ALE-2020-01 y cuyo promotor es D^a SANDRA ABANDO RUIZ, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.