



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN SECUNDARIA TRAS FRACTURA DE CADERA POR FRAGILIDAD

**ASSESSMENT OF ADHERENCE TO SECONDARY PREVENTION
TREATMENT AFTER OSTEOPOROTIC HIP FRACTURE**

Autora

Marta Teresa Gimeno Soler

Director

Carlos Martín Hernández

Facultad de Medicina 2018/2019

Agradecimientos

Antes del desarrollo mi Trabajo Fin de Grado querría agradecer la ayuda recibida por parte de distintas personas.

En primer lugar, mi agradecimiento a la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y al Hospital Universitario Miguel Servet, con especial mención al Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de dicho hospital, por hacer posible la realización de este trabajo.

Mi agradecimiento de forma especial al Dr. Carlos Martín Hernández –Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología–, director de este estudio, por su asesoramiento, ayuda y tiempo dedicados.

A todas las personas que me han rodeado por la paciencia, tolerancia y apoyo a lo largo de mis estudios en medicina.

“Que la constancia del tiempo te arrugue la piel pero nunca el alma”.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
I. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS	6
DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO	7
CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS.....	8
INFLUENCIA DEL SEXO EN LA OSTEOPOROSIS	10
II. FRACTURA DE CADERA POR FRAGILIDAD	11
III. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA FRACTURA DE CADERA	12
IV. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA	12
MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.....	13
MEDIDAS FARMACOLÓGICAS.....	13
V. INFRADIAGNÓSTICO Y FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS.....	20
I. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	20
II. TRATAMIENTO PRESCRITO AL ALTA	21
III. TRATAMIENTO AL FINAL DEL ESTUDIO.....	23
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	38

RESUMEN

Introducción: La fractura de cadera por fragilidad es una patología con elevada incidencia a nivel mundial que se estima continuará aumentando debido al envejecimiento progresivo de la población. Tiene importantes consecuencias para la sociedad en términos socioeconómicos por el aumento de la mortalidad y la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

La baja adherencia al tratamiento es el principal problema en la prevención secundaria posterior a la fractura. El objetivo fue evaluar la adherencia al tratamiento prescrito tras la fractura (bifosfonatos o denosumab) y conocer las causas del incumplimiento terapéutico.

Material y Métodos: Estudio clínico, no experimental, descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, de 202 pacientes intervenidos por fractura de cadera de junio a noviembre del año 2016 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. La adherencia se comprobó por contacto telefónico con los pacientes o a través de su historia clínica electrónica. El estudio estadístico se realizó con SPSS.

Resultados: En total fueron incluidos en el estudio 141 pacientes. 101 (71,6%) fueron dados de alta con denosumab, de los cuales 38 (37,6%) continuaban el tratamiento a los 2 años y 63 (62,4%) lo abandonaron. 25 pacientes (17,7%) fueron dados de alta con bifosfonatos, de los cuales 8 (32%) continuaban el tratamiento y 17 (68%) lo abandonaron.

Conclusiones: Encontramos una falta de adherencia a los 2 años del 63,5% en los pacientes que fueron dados de alta con tratamiento antirresortivo tras la fractura. Se concluyó que la ausencia de evaluación de factores de riesgo asociados y la falta de seguimiento médico postfractura son los principales responsables de la falta de adherencia. Por contra, un 10,6% de los pacientes no recibió ningún tratamiento de prevención secundaria al alta, dato que pone de manifiesto la falta de prescripción por parte del personal sanitario.

Palabras Clave: fractura de cadera, adherencia, bifosfonatos, denosumab, calcio, vitamina D, prevención secundaria, osteoporosis.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporotic hip fracture is a pathology with a high incidence worldwide, which is expected to continue to increase due to the progressive aging of the population. It has an important social impact because of the increase in mortality and the decrease in the quality of life of the people affected.

The low adherence to treatment is the main problem in post-fracture secondary prevention. We aimed to analyze the adherence to the prescribed treatment after fracture (either bisphosphonates or denosumab).

Material and Methods: This is a non-experimental, descriptive, observational, cross-sectional, retrospective study of 202 patients operated on because of a hip fracture from June to November 2016 at the Miguel Servet University Hospital at Zaragoza. The adherence was verified by contacting patients via telephone or through their electronic medical record. The statistical study was performed with SPSS.

Results: 141 patients were included in the study. 101 of them (71,6%) received denosumab at discharge. 38 of these (37,6%) kept the treatment at final follow-up after 2 years and 63 (62,4%) had abandoned it. On the other hand, 25 patients (17,7%) were discharged with bisphosphonates, 8 (32%) of them continued treatment and 17 (68%) abandoned it.

Conclusions: We found a lack of adherence at 2 years of 62,7% in patients who were discharged with antiresorptive treatment after osteoporotic hip fracture. It was concluded that the lack of risk factors evaluation post-fracture and deficient medical follow-up are the main responsible for the lack of adherence. In contrast, 10,6% of patients did not receive any secondary preventive treatment at discharge, a fact that highlights the prescription treatment deficiency by health personnel.

Key Words: hip fracture, adherence, bisphosphonates, denosumab, calcium, vitamin D, secondary prevention, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

I. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a la fractura (1).

Su carácter progresivo y silente, la elevada prevalencia y cada vez mayor incidencia en la población, han hecho que sea considerada como “la gran epidemia del siglo XXI”.

Lo realmente importante del proceso patológico de la osteoporosis es la fragilidad ósea gradual que causa hasta producir fracturas ante cargas o esfuerzos mínimos. En la mayoría de las ocasiones, la fractura es la primera manifestación de la osteoporosis. Si bien ésta última puede producirse en cualquier hueso, sus localizaciones características son los cuerpos vertebrales lumbares, el fémur proximal y el extremo distal del radio (Colles) (2).

Las fracturas causadas por la osteoporosis han aumentado en todo el mundo, debido, en gran parte, al envejecimiento experimentado por la población general. Todas ellas son causa de una importante morbilidad y suponen elevado coste sanitario.

La osteoporosis es el resultado de una alteración en el remodelado óseo (Figura 1) debido a un desequilibrio entre la formación y la resorción, con predominio de esta última, que conduce tanto a la pérdida de masa ósea como al desarrollo de las alteraciones microestructurales. Este desequilibrio es especialmente significativo tras la menopausia y el envejecimiento. Actualmente afecta a cerca del 30% de las mujeres postmenopáusicas y a casi el 50% de las personas mayores de 75 años (3).

Figura 1. Remodelado óseo. Fuente: Seeman E et al.(3)



DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO

La radiografía convencional es la técnica de elección en la evaluación de las fracturas, pero, en ausencia de las mismas, su utilidad y sensibilidad es mucho menor. La calidad de la técnica puede aportar datos engañosos y se requiere además una pérdida de tejido óseo superior al 30% para que se pongan de manifiesto signos radiológicos osteoporóticos (4).

En la práctica clínica actual, el diagnóstico de la osteoporosis se basa en demostrar la pérdida de la densidad de masa ósea (DMO). En 1994, la OMS publicó los criterios para la clasificación de osteoporosis basados en los resultados de la DMO obtenidos por densitometría dual de rayos X (DEXA) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de clasificación de osteoporosis basados en los resultados de la DMO obtenidos por DEXA (5).

T-score	Interpretación
Entre +1 y -1 DE	Normal
Entre -1 y -2,5 DE	Osteopenia
< -2,5 DE	Osteoporosis
< -2,5 DE y presencia de fractura relacionada con fragilidad ósea	Osteoporosis establecida
<- 3,5 DE	Osteoporosis severa

DE: Desviación Estándar

Es fundamental tener en cuenta que, aunque la DMO (T-score <2.5 DE) es uno de los determinantes más importantes del riesgo de fractura, no es el único. Los principales factores de riesgo de fractura osteoporótica, además de la DMO, son la edad avanzada, el sedentarismo, antecedentes familiares de fracturas, menopausia precoz (<45 años), enfermedades y fármacos osteopenizantes (reumáticas, neurológicas como el Parkinson, toma de corticoides...) y antecedente individual de fractura. Probablemente éste último sea el más relevante puesto que está documentado que el hecho de sufrir una fractura de perfil osteoporótico aumenta de forma exponencial el riesgo de sufrir nuevas fracturas (6).

La osteoporosis representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra infradiagnosticado en la población general ya que su consideración como problema de salud pública es relativamente reciente.

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

OSTEOPOROSIS PRIMARIA

Es más frecuente en el sexo femenino. El hueso cortical experimenta una pérdida acelerada durante la menopausia en la mujer adulta, y más lenta y progresiva en la edad anciana (7). La mayoría de personas con osteoporosis no sufren ninguna patología responsable de su trastorno sino que la pérdida ósea es mera consecuencia de los cambios hormonales sufridos durante la menopausia en las mujeres, y del envejecimiento en los dos sexos (8).

En la menopausia, la osteoporosis se relaciona con una mayor resorción ósea debida al incremento de la actividad osteoclástica como consecuencia del déficit estrogénico. Sin embargo la deprivación hormonal no es el único agente causante, pues no se presenta en todas las mujeres postmenopáusicas. Aquellas mujeres con una riqueza ósea previamente baja, concentraciones de estrógenos más bajas de lo normal o incapacidad para compensar la pérdida ósea tienen más probabilidad de desarrollarla.

Por otro lado, la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento comienza en torno a la cuarta o quinta década y se prolonga durante el resto de la vida. En este proceso intervienen especialmente tres factores: déficit funcional del osteoblasto, disminución en la absorción de calcio y vitamina D e insuficiencia renal con hiperparatiroidismo secundario (9).

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Existen numerosas situaciones y patologías que inciden directamente sobre el metabolismo óseo favoreciendo la fragilidad del hueso. Entre las causas de osteoporosis secundaria más revelantes y frecuentes en la práctica clínica habitual encontramos:

Osteoporosis asociada a hipercortisolismo

El exceso de glucocorticoides en ciertas endocrinopatías o bien su administración como tratamiento farmacológico durante un periodo de tiempo prolongado tiene diferentes efectos adversos.

La característica predominante de la osteoporosis inducida por GC es una supresión de la actividad osteoblástica y por lo tanto de la formación ósea (10). Además los GC aumentan la sensibilidad de las células óseas a la PTH y vitamina D, disminuyen la absorción de calcio, estimulan la producción de PTH y reducen la de hormonas sexuales. Por otro lado los GC también tienen efectos deletéreos sobre las células musculares, produciendo miopatía, lo que ocasiona un incremento del riesgo de caídas (11).

En todos los estudios disponibles, las dosis superiores o iguales a 7,5 mg/día de prednisona producen pérdida de DMO y, por tanto, un riesgo incrementado de fractura (12). El riesgo de fractura aumenta especialmente a partir del tercer mes de tratamiento, existiendo una clara relación dosis-dependiente. De ahí que se recomiende la prevención primaria de osteoporosis en adultos con factores de riesgo que tomen 2,5 mg o más de GC al día durante más de tres meses.

Osteoporosis asociada a Diabetes Mellitus

Los mecanismos por los cuales la DM influye en el metabolismo óseo y la DMO son complejos y no bien conocidos.

Probablemente el elemento que más intervenga sea el déficit de insulina, pues se ha demostrado que los osteoblastos poseen receptores para esta hormona que promueve el desarrollo de estas células y la síntesis de matriz ósea (9).

La nefropatía y neuropatía diabéticas, los fármacos antidiabéticos y episodios de hipoglucemias se han asociado con un aumento del riesgo de caídas y de fracturas, incluso después de ajustar por variables confusoras (13).

Osteoporosis y hormonas tiroideas

En el hueso las hormonas tiroideas incrementan la actividad osteoblástica, estimulan la resorción ósea y, en consecuencia, aumentan el remodelado óseo. Tanto en situaciones clínicas de hiperfunción tiroidea como en tratamiento sustitutivo con L-tiroxina, se produce pérdida de masa ósea (9).

Osteoporosis por inmovilización

La inmovilización prolongada se asocia con una pérdida importante de masa ósea; lo cual es muy habitual en pacientes de edad avanzada que han sufrido un accidente vascular cerebral, un traumatismo, etc. En este sentido, la fractura de cadera es causa y consecuencia de osteoporosis, de ahí que se prime la movilización precoz a los pocos días de una artroplastia en un paciente anciano.

Osteoporosis asociada a hepatopatía crónica

Son múltiples las enfermedades hepáticas que pueden interferir en el metabolismo fosfocálcico; entre ellas cabe destacar la hepatitis crónica activa, la hepatopatía alcohólica, la cirrosis hepática, la hemocromatosis y la patología biliar obstructiva. En todas ellas la etiología de la osteoporosis es múltiple: déficit en la hidroxilación hepática de la vitamina D, disminución en la absorción intestinal de la misma y alteración en la síntesis de su proteína transportadora, consumo de alcohol, malabsorción de calcio con hiperparatiroidismo secundario y aumento de los niveles circulantes de cortisol (4).

Osteoporosis y malabsorción

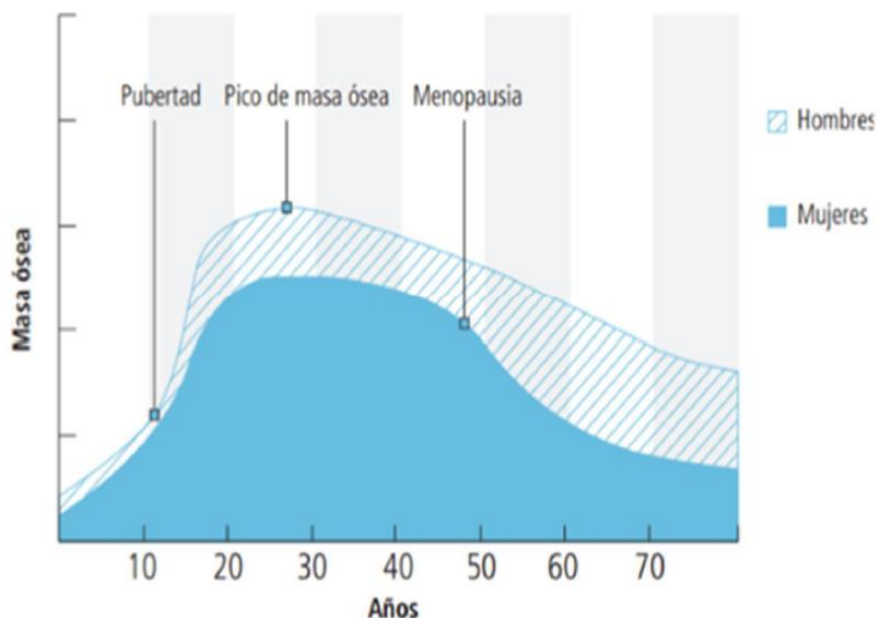
El síndrome de malabsorción es el denominador común de múltiples enfermedades que evolucionan con una disminución en la absorción de hidratos de carbono, grasas, proteínas, vitaminas y oligoelementos. El metabolismo óseo se altera a consecuencia de la absorción deficitaria de calcio y vitamina D (4).

INFLUENCIA DEL SEXO EN LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis afecta principalmente al sexo femenino, pero es importante destacar que aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con fractura de cadera son hombres. En ellos conlleva además una mayor morbilidad y mortalidad que en las mujeres (14).

Existen diferentes motivos por los que el riesgo de fractura en los hombres es menor (15) pero el que cobra especial interés es el papel de los esteroides sexuales en la pérdida ósea durante el envejecimiento. En las mujeres, la disminución de los estrógenos debido a la menopausia hace que la resorción ósea aumente en un 90%, mientras que la formación de hueso aumenta sólo en un 45%, lo que conduce a la pérdida total de hueso. En cambio, la disminución de los niveles de esteroides sexuales en los hombres durante el envejecimiento es más paulatino (16). (Figura 3).

Figura 3. Evolución de la masa ósea en hombres y mujeres. Fuente: Cooper C et al. (17)



Asimismo existen diferencias en la forma en que la remodelación ósea ocurre en hombres y mujeres. En las mujeres el hueso mineralizado es cada vez sustituido por

menos cantidad del mismo, lo que añadido a la disminución del hueso trabecular (encargado de soportar las tensiones mecánicas), da lugar a microfracturas por aumento de estrés óseo. En los hombres, a medida que la superficie trabecular disminuye, hay un aumento mayor en la formación ósea (18).

En conclusión, el sexo femenino es el más afectado por la fragilidad osteoporótica por la suma de los procesos biológicos, menopausia y envejecimiento que provocan una mayor disminución de DMO en las mujeres que en los hombres.

Al igual que sucede en la mujer, un 60% de las fracturas en el hombre se produce en pacientes con osteopenia. Esto indica que, de igual manera, existen en el hombre otros factores, además de la DMO, determinantes del riesgo de fractura (déficit de andrógenos, terapia de privación andrónica en el cáncer de próstata, tabaquismo y EPOC entre otros) (19).

II. FRACTURA DE CADERA POR FRAGILIDAD

Se denomina fractura por fragilidad –también conocida como de perfil osteoporótico –a aquella producida tras un traumatismo de baja energía, como una caída desde la propia altura, o en ausencia de un traumatismo identificable, localizada en cualquier hueso del esqueleto axial o periférico, con excepción del cráneo y el macizo facial, una vez excluidas otras causas de fragilidad esquelética (fracturas patológicas por procesos oncológicos) (20).

Se consideran fracturas “mayores” aquellas que afectan a la porción proximal del fémur, húmero distal y vértebras lumbares, ya que son las que tienen mayor repercusión, tanto en morbilidad como en costes.

La edad es uno de los factores de riesgo de fractura por fragilidad más importantes. Debido fundamentalmente al aumento progresivo de la esperanza de vida, con el consecuente envejecimiento de la población que la hace de esta manera más susceptible, es esperable un incremento notable en la incidencia de fracturas por fragilidad en los próximos años.

Las fracturas de cadera producidas por caídas en personas ancianas son las fracturas por fragilidad osteoporótica por excelencia. Un estudio reciente concluyó que la mortalidad acumulada a doce meses entre los pacientes con fractura de cadera era de un 30% superior en comparación con la población general (21).

En relación con la DMO es importante destacar que un porcentaje importante de las fracturas se producen con una DMO normal o en el rango de osteopenia (22), por lo que debemos considerarla una medida con capacidad no predictiva en poblaciones asintomáticas o sin un alto riesgo de fractura (23).

III. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA FRACTURA DE CADERA

Actualmente, la fractura de cadera es una de las causas de morbilidad y mortalidad más importantes en nuestra sociedad y constituye todo un reto para los sistemas de salud de considerable magnitud, tanto por su elevada frecuencia como por su alto riesgo y alto coste económico (1). Debido al aumento de la esperanza de vida y a la existencia de poblaciones cada vez más envejecidas, este problema está en aumento.

La mortalidad intrahospitalaria se estima cercana al 5%, con un 20% de pacientes que fallecen a lo largo del primer año. Para el 30% supone una incapacidad permanente, para el 40% limitaciones serias de deambulación de forma independiente, y un 80% presenta incapacidad para realizar al menos una actividad independiente cada día. La tasa de mortalidad de estos pacientes duplica la de las personas de la misma edad sin fractura, siendo los problemas respiratorios y cardiovasculares las principales causas de defunción dentro de los primeros 30 días (24).

Un gran porcentaje de fracturas de cadera se dan en pacientes ancianos pluripatológicos con comorbilidades previas. En estos pacientes la fractura y la consecuente hospitalización suponen un añadido que en ocasiones disminuye su capacidad funcional limitando su autonomía. Si no lo eran ya, se vuelven personas dependientes que requieren atención diaria por un cuidador o son institucionalizados por no poder valerse por sí mismos. Esta dependencia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad global.

La repercusión económica y social del problema en cuestión se hace evidente. El gasto sanitario aumenta de forma progresiva y la epidemiología es preocupante, por el aumento de la expectativa de vida en las sociedades de los países desarrollados que presentan serios problemas sociales, inciden en la gestión asistencial, en las familias, la política sanitaria y la de asuntos sociales. Los costes económicos más importantes se deben a los gastos directos de la hospitalización.

IV. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA

La repercusión clínica y socioeconómica de la osteoporosis está condicionada por la aparición de fracturas. El paciente con osteoporosis vive sin problemas la fase asintomática de la enfermedad hasta que su aparición reduce bruscamente su calidad y esperanza de vida. Por este motivo, el principal objetivo del tratamiento es su prevención.

La intervención terapéutica debe orientarse a la corrección de los factores de riesgo, etiológicos y fisiopatológicos con el fin de aumentar la masa ósea, mejorar la arquitectura y evitar las fracturas.

Atendiendo al momento en que se inician, las medidas de intervención terapéutica para prevenir las fracturas por fragilidad irán orientadas a la prevención primaria de las fracturas por un lado, antes de que éstas tengan lugar, para lo cual es imprescindible diagnosticar la osteoporosis y asegurar el cumplimiento terapéutico preventivo. Por otro lado, y todavía más importante, están las medidas de prevención secundaria. El riesgo de sufrir nuevas fracturas aumenta exponencialmente tras una fractura de perfil osteoporótico, por lo que se reconoce como obligada la prevención secundaria tras una fractura de cadera (6).

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El tratamiento farmacológico deberá complementarse con medidas higiénico dietéticas y cambios en el estilo de vida; aumentar la actividad física, dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol hasta menos de 3 unidades diarias y la ingesta de bebidas ricas en cafeína para favorecer el mantenimiento de la masa ósea (25). Además deberán llevar una adecuada alimentación y aporte suficiente de calcio y vitamina D. También debe evitarse el empleo de fármacos inductores de osteoporosis como los glucocorticoides y la heparina.

Para prevenir las caídas deben evitarse y corregirse aquellas circunstancias ambientales y personales que las favorezcan. Se darán recomendaciones ante algunas situaciones del entorno y del domicilio (retirar alfombras y objetos en el suelo, no salir a la calle si llueve, etc). Entre los factores personales destacan alteraciones sensitivo-sensoriales, disminución del equilibrio y de las reacciones de alarma, y los psicofármacos. La corrección de defectos visuales y auditivos y la mejora del equilibrio mediante ejercicios reducen el número de caídas y fracturas.

Sin embargo, la medida más importante es aumentar la actividad física. Se recomiendan ejercicios suaves adaptados a las posibilidades individuales durante al menos 30 minutos tres veces a la semana. Los ejercicios aeróbicos con carga como caminar, producen un aumento de la masa ósea y mejoran el equilibrio y la forma física. Es importante recalcar que los beneficios del ejercicio físico se pierden rápidamente cuando éste deja de practicarse con regularidad (9). La actividad física es especialmente importante para ralentizar la pérdida ósea y aumentar la fuerza muscular en personas ancianas (26).

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Todas las guías coinciden en que la osteoporosis manifiesta (T-score inferior a -2,5 y al menos una fractura osteoporótica) siempre debe ser tratada. Las pautas difieren

en cuanto a cuándo instaurar el tratamiento, dependiendo de la presencia de factores de riesgo además de una baja DMO.

Es discutible a quién tratar entre las mujeres osteopénicas con puntuaciones entre -1 y -2.5. A pesar de que la mayoría de las fracturas osteoporóticas ocurren dentro de ese rango, no es justificable el tratamiento de todas las mujeres con esos parámetros porque la cantidad de mujeres que se necesitan tratar para prevenir una fractura es muy grande. La mayoría de las mujeres en ese rango son más jóvenes y tienen menos factores de riesgo que les predispongan a fracturarse la cadera (27).

Según sus propiedades osteodinámicas, los fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis pueden clasificarse como antirresortivos y como estimuladores de la formación ósea. Entre los antirresortivos o anticatabólicos, los bifosfonatos y más recientemente el denosumab; entre los anabólicos la teriparatida y finalmente los fármacos de acción mixta como el ranelato de estroncio. Además de estos, suplementos de calcio y vitamina D en caso de que sea necesario (28).

Existen otros fármacos empleados en el tratamiento de osteoporosis.

Calcio y Vitamina D

El aporte de calcio y vitamina D no debe faltar en cualquier modalidad terapéutica de osteoporosis. El requerimiento diario de calcio recomendado es de 1000-1500 mg/día y el de vitamina D de 400-800UI. Estos valores varían según la edad, el estado nutricional y el tamaño del esqueleto (2).

El calcio parece tener poco efecto aisladamente si se administra dentro de los primeros 5 años de la menopausia ya que la pérdida ósea se debe principalmente a la pérdida de estrógenos. Sin embargo, se ha demostrado en ensayos controlados prospectivos que los suplementos de calcio reducen la pérdida ósea asociada con el envejecimiento hasta en un 50% (2).

El déficit de vitamina D es un factor de riesgo para la fractura osteoporótica debido al hiperparatiroidismo secundario que produce. Además, el déficit no solo produce fragilidad ósea por osteomalacia si no también por daño muscular (29).

Intentar conseguir un aporte de vitamina D adecuado (unas 800 UI diarias) es fundamental en la prevención de fracturas. La mayoría de personas mayores tienen un déficit considerable de esta vitamina, por lo que es recomendable la suplementación exógena (30). En los ancianos frágiles, se ha demostrado que la suplementación combinada con 1,2 mg/día de calcio elemental y 800 UI/día de colecalciferol reduce el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas no vertebrales (31).

Bifosfonatos

Son análogos químicos de pirofosfato con gran potencia antirresortiva. Actúan inhibiendo la actividad osteoclástica uniéndose a la hidroxiapatita y consiguiendo la disminución del número de unidades de remodelado óseo. Varios ensayos clínicos han demostrado que aumentan la DMO y reducen el riesgo de fractura.

Deben ser administrados en ayunas para evitar la disminución de su absorción, ya de por sí baja, lo que ocurre en especial con alimentos ricos en calcio. Su vida media en el hueso es de alrededor de 10 años (9).

En general los bifosfonatos orales son bien tolerados, con pocos efectos secundarios. Se han descrito alteraciones en el tracto gastrointestinal alto, que pueden ser minimizadas tomando correctamente el fármaco (en ayunas y en sedestación o bipedestación) y espaciando las dosis con preparados semanales o mensuales (2). En España el más utilizado es el Alendronato en comprimidos de 70mg vía oral uno por semana y constituye la primera línea de tratamiento en la actualidad.

El uso prolongado de bifosfonatos podría ser un factor de riesgo para la aparición de fracturas atípicas en el fémur y la osteonecrosis mandibular. Ambos son procesos graves pero poco frecuentes.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano específico que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) conduciendo a la apoptosis de los osteoclastos y disminuye, por tanto, la resorción ósea.

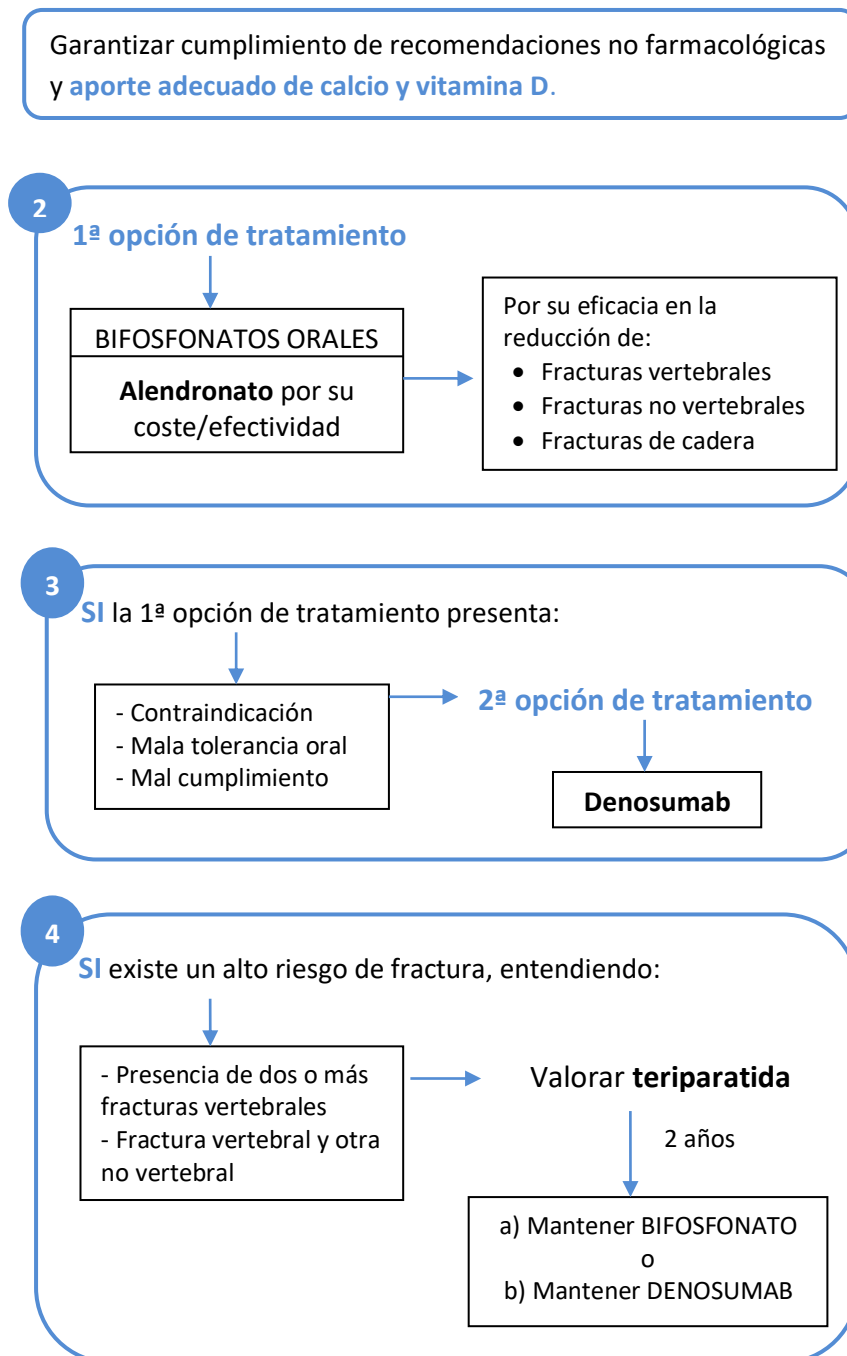
En comparación con el placebo, se ha demostrado que el denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (32). Otros estudios han concluido que el denosumab es superior al alendronato en la mejora de la densidad mineral ósea y que su eficacia en la reducción de fractura de cadera es superior por encima de los 75 años (33).

El denosumab tiene una vida media de solo 26 días y una actividad biológica de 6 meses. Su posología, con una administración semestral, puede ser favorable para conseguir una mayor adherencia al tratamiento.

Algunas ventajas del denosumab son una mayor ganancia de densidad ósea y una mayor adherencia y preferencia de administración en comparación con los bifosfonatos orales. Respecto a otros antirresortivos, el denosumab puede administrarse en sujetos con insuficiencia renal (34) y no produce efectos gastrointestinales. No obstante, se considera segunda línea de tratamiento en caso de contraindicación, mala tolerancia oral o mal cumplimiento de los bifosfonatos.

Los efectos adversos descritos del denosumab, como infecciones cutáneas y de órganos internos, son poco frecuentes y algunos estudios no encontraron diferencias significativas con el grupo placebo. La incidencia de osteonecrosis de mandíbula es muy baja (35).

El siguiente esquema muestra el tratamiento farmacológico en la prevención de la osteoporosis (30).



V. INFRADIAGNÓSTICO Y FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Un estudio reciente concluyó que solamente cerca de un 10% de los casos de fractura de cadera cuentan con el antecedente de osteoporosis en su historia clínica (9).

Pese a ser una enfermedad muy prevalente en la sociedad, el infradiagnóstico de osteoporosis es muy alto. El mismo estudio concluyó que entre los pacientes diagnosticados de osteoporosis, solamente una proporción mínima tenía un tratamiento prescrito con intención preventiva (9). Como consecuencia de ello, resulta muy difícil seguir programas de prevención primaria.

Por otro lado, la prevención secundaria en pacientes que ya han sufrido fractura de cadera osteoporótica es de vital importancia, pues el riesgo de padecer otra se multiplica de 2 a 9 veces, especialmente durante el primer año postfractura (2).

Actualmente hay consenso en que a todos los pacientes se les debería pautar un tratamiento antiosteoporótico tras la fractura con el fin de prevenir nuevos episodios. Sin embargo, tan solo un pequeño porcentaje de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera son dados de alta con tratamiento para prevención secundaria (9). Además el cumplimiento de esta prescripción es muy variable y el fracaso terapéutico es muy alto debido a la falta de adherencia al tratamiento. Una de las razones de ello sea probablemente debida a la forma de administración.

Los bifosfonatos, debido a su escasa absorción y biodisponibilidad deben ser administrados en ayunas, al menos 30 minutos antes de la primera comida u otra medicación y los pacientes no deben tumbarse en los 30 minutos siguientes a la ingestión de los comprimidos.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis, lo que sumado a la incómoda administración y efectos gastrointestinales, podría derivar en un escaso cumplimiento terapéutico (36).

En el caso del denosumab, su posología semestral puede ser favorable para conseguir una mayor adherencia al tratamiento. De hecho, en algunos estudios se ha visto que esta pauta de administración es preferida por los pacientes frente a la vía oral de los bifosfonatos (37).

En definitiva, en la mayoría de los pacientes intervenidos por fractura de cadera no se realiza profilaxis secundaria y, cuando ésta se indica, no todos los pacientes siguen el tratamiento correspondiente (38).

OBJETIVOS

Principales

1. Evaluar la adherencia al tratamiento de profilaxis secundaria en pacientes intervenidos por fractura de cadera en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS).
2. Analizar las causas del incumplimiento terapéutico.

Objetivos secundarios

1. Analizar el índice de prescripción secundaria de fractura de cadera en el HUMS.
2. Describir las características demográficas de los pacientes intervenidos por fractura de cadera en el HUMS.
3. Describir la mortalidad asociada a la fractura de cadera por fragilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico, no experimental, descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, de 202 pacientes intervenidos por fractura de cadera de junio a noviembre del año 2016 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

- **Criterios de inclusión:** Pacientes intervenidos de fractura de cadera por fragilidad en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza durante los meses de junio a noviembre, ambos incluidos, del año 2016 de los que se consiguió obtener información acerca del tratamiento antiosteoporótico en la actualidad.

- **Criterios de exclusión:** Pacientes fallecidos en el momento del estudio y pacientes de los que no se pudo averiguar el tratamiento antiosteoporótico actual (innacesibilidad a la vía historia clínica o imposibilidad de contacto vía telefónica).

VARIABLES A ESTUDIO

De cada paciente en el estudio se determinaron las siguientes variables:

1. Características demográficas: sexo y edad.

2. Tipo y lado de la fractura en el diagnóstico
3. Fecha de ingreso
4. Fecha de intervención
5. Fecha del alta
6. Tratamiento pautado en el informe de alta (bifosfonatos o denosumab, calcio y vitamina D)
7. Tratamiento antiosteoporótico actual (bifosfonatos o denosumab, calcio y vitamina D)
8. Supervivencia tras la fractura de cadera

RECOGIDA DE DATOS

En primer lugar, se ha hecho una recopilación de historias clínicas de los pacientes intervenidos por fractura de cadera en el HUMS entre junio y noviembre del año 2016. Tras la revisión de las mismas se han recopilado los datos necesarios para el estudio (tipo y lado de fractura, sexo y edad en el momento de la fractura y tratamiento prescrito al alta). A continuación, se contactó vía telefónica con los pacientes o sus representantes, para preguntarles sobre la continuidad del tratamiento con antirresortivos (prolia o bifosfonatos) y suplementos con calcio y vitamina D. Esta información se cotejó con los datos de prescripción activa disponibles en la Historia Clínica Electrónica del Servicio Aragonés de Salud.

Con toda la información recopilada se ha realizado una hoja de cálculo en la que se han recogido los datos de todas las variables a analizar de cada paciente incluido en el estudio. Tras ello, el procesamiento y análisis de los datos se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS con la intención de realizar un análisis y obtener conclusiones útiles sobre la adherencia al tratamiento.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica principalmente se han consultado artículos científicos encontrados en las bases de datos Pubmed, Cochrane y Dialnet.

También se ha realizado una búsqueda de artículos científicos en Google Académico, a través del cual se ha encontrado el enlace a bases de datos con artículos de interés.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda han sido: fractura de cadera, adherencia, bifosfonatos, denosumab, calcio, vitamina D, prevención, osteoporosis, secundaria.

DECLARACIÓN ÉTICA

Todos los datos recopilados en este estudio fueron tratados siguiendo las condiciones de confidencialidad y trazabilidad establecidas en la Ley Orgánica de Protección de Datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

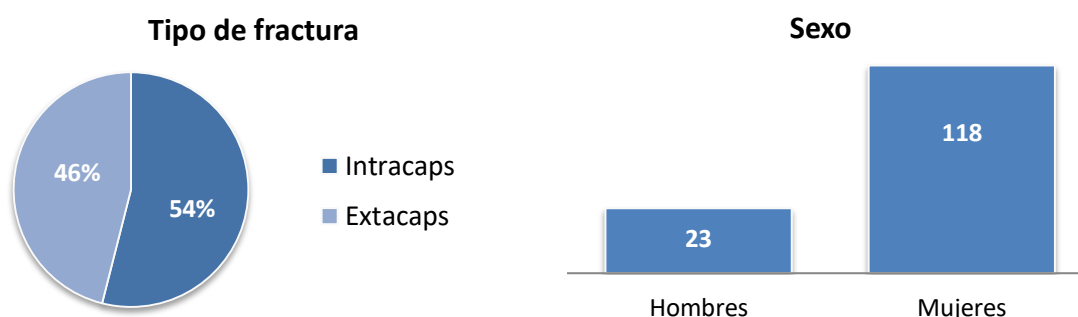
El estudio de la continuidad y del abandono del tratamiento prescrito al alta (calcio y vitamina D y antirresortivos) fue evaluado mediante el contraste de χ^2 (Chi-cuadrado) para variables categóricas. Para evaluar la relación entre variables cuantitativas (edad de los pacientes) y cualitativas (abandono o continuación del tratamiento, tipo de fractura) se utilizó el test t de Student.

RESULTADOS

I. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Durante el periodo a estudio se recogieron un total de 202 casos de fracturas osteoporóticas. Se excluyeron 61 (30,2%) pacientes que habían fallecido, sí que fueron incluidos en el estudio los 22 pacientes con los que no se pudo contactar vía telefónica pero de los que sí se pudo obtener datos a través de su historia clínica electrónica. Los pacientes fallecidos sólo fueron considerados para analizar las variables y su influencia en la mortalidad.

En la muestra final del estudio, tras aplicar los criterios reflejados previamente, se incluyeron 141 pacientes (69,8% de todos los pacientes intervenidos en ese período en el Hospital Miguel Servet). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 84,26 años (DE=8,9). 118 pacientes (83,9%) fueron mujeres y 23 varones (16,3%). Del total de fracturas registradas, se contabilizaron 65 fracturas intracapsulares (46%) frente a un total de 76 fracturas extracapsulares (54%). 67 fracturas fueron del lado derecho (47,5%) y 74 fracturas fueron del lado izquierdo (52,5%).



TIPO DE FRACTURA Y SEXO

Del total de mujeres, 54 (45,8% de las mujeres) presentaron una fractura intracapsular frente a 64 mujeres (54,2% del total de mujeres) que presentaron una fractura extracapsular. Del total de varones, 11 (47,8% de los varones) presentaron una fractura intracapsular frente a 12 (52,2% de los varones) que presentaron una fractura extracapsular. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y tipo de fractura $p=0,78$.

MORTALIDAD Y SEXO

Del total de pacientes 61 pacientes fallecidos, 36 pacientes eran mujeres (23,4% del total de mujeres) frente a 25 varones (52,1% de los varones). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad y el sexo de los pacientes $p<0,0001$.

El odd ratio hombre/mujer es 3,563 (IC al 95% 1,808-7,020).

MORTALIDAD Y TIPO DE FRACTURA

Del total de los 61 pacientes fallecidos, 31 pacientes habían presentado una fractura intracapsular (32,3% del total de fracturas intracapsulares) y 30 una fractura extracapsular (28,3% de las fracturas extracapsulares). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de fractura y la mortalidad $p=0,53$.

El odd ratio extra / intra es 0,828 (IC 95% es 0,454-1,510), es decir, el tipo de fractura no es ni factor protección ni de riesgo.

II. TRATAMIENTO PRESCRITO AL ALTA

CALCIO Y VITAMINA D AL ALTA

Del total de pacientes incluidos que fueron dados de alta, 126 fueron tratados con Calcio y vitamina D (89,4% del total) y en 15 pacientes (10,6%) no se indicó tratamiento alguno. No existieron pacientes a los cuales se iniciase aisladamente tratamiento con Vitamina D o Calcio respectivamente.

106 mujeres (89,8% de las mujeres) se fueron con tratamiento domiciliario con calcio frente a 12 (10,2%) que no fueron tratadas. Del total de varones, a 20 (87% de los varones) se les trató con calcio y 3 (13%) no fueron tratados.

La media de edad de los pacientes que fueron tratados con calcio y vitamina D fue de 84,51 años (DE=9,01).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad de los pacientes y el inicio del tratamiento $p=0,46$ (-2.49, 5.39).

No se encontró relación entre el inicio de tratamiento con calcio y vitamina D y el sexo $p=0,68$.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de fractura y el inicio del tratamiento al alta $p=0,29$.

ANTIRRESORTIVOS AL ALTA (PROLIA Y BIFOSFONATOS)

126 pacientes fueron dados de alta con algún tratamiento antirresortivo al alta (89,4% del total de pacientes incluidos en el estudio) frente a 15 pacientes (10,6%) que no recibieron tratamiento antirresortivo de ningún tipo.

Del total de pacientes dados de alta con antirresortivos, 108 fueron mujeres (91,5% de las mujeres) y 18 fueron hombres (78,3% del total de hombres). 10 mujeres (8,5% de las mujeres) y 5 hombres (21,7% del total de hombres) fueron dados de alta sin tratamiento antirresortivo. Se encontró un valor de $p=0,059$ que a pesar de no ser estadísticamente significativo puede indicar que existe mayor tendencia a no poner tratamiento antirresortivo a varones.

La media de edad de los pacientes que recibieron tratamiento antirresortivo fue de 85,07 años ($DE=7,36$) frente a una media de 84,07 años ($DE=6,82$) de aquellos pacientes que no recibieron tratamiento.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad e inicio de tratamiento antirresortivo $p=0,61$ (-2.94, 4.95).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el inicio de tratamiento antirresortivo y el tipo de fractura $p=0,96$.

PROLIA (DENOSUMAB) AL ALTA

101 pacientes fueron dados de alta iniciándose tratamiento con Prolia (71,6%).

Del total de pacientes dados de alta con prolia, 98 fueron mujeres (83,1% del total de mujeres) y 3 fueron hombres (13% del total de hombres).

La media de edad de los pacientes dados de alta con prolia fue de 84,47 años ($DE=9,31$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad de los pacientes y el inicio de tratamiento con prolia $p=0,51$ (-1.80, 3.59).

Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el inicio de tratamiento con prolia $p<0,001$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el inicio de tratamiento con prolia y el tipo de fractura que presentaron los pacientes $p=0,83$.

BIFOSFONATOS AL ALTA

25 pacientes fueron dados de alta con bifosfonatos (17,7%). De ellos, 10 fueron mujeres (8,5% de las mujeres) y 15 fueron hombres (65,2% del total de varones).

La edad media de los pacientes que recibieron bifosfonatos al alta fue de 84,45 años (DE=7,66).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad y el inicio de tratamiento con bifosfonatos $p=0,71$ (-3.77, 2.59).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas $p<0,001$ entre el sexo y el tratamiento con bifosfonatos (sin relevancia debido a que las mujeres fueron tratadas con prolia preferentemente).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de fractura y el inicio de tratamiento con bifosfonatos $p=0.83$.

ANTIRRESORTIVOS Y CALCIO Y VIT D AL ALTA

Del total de 126 pacientes dados de alta con tratamiento antirresortivo, 123 pacientes (97,6% del total tratados con antirresortivos) fueron dados de alta tratados además con calcio y vitamina D, frente a 3 pacientes a los cuales no se les dio este tratamiento (2,4% de los pacientes tratados con antirresortivos).

Del total de 15 pacientes que no fueron tratados al alta con antirresortivos, en 12 (80% de los pacientes no tratados con antirresortivos) tampoco fue iniciado tratamiento con Ca y Vit D pero en 3 pacientes (20% de los no tratados con antirresortivos), a pesar de no pautarse antirresortivos, sí se indicó tratamiento con Ca y Vit D).

III. TRATAMIENTO AL FINAL DEL ESTUDIO

CALCIO Y VITAMINA D AL FINAL DEL ESTUDIO

Del total de pacientes dados de alta con Calcio y vitamina D, se consideró que cumplían criterios de adhesión de tratamiento si mantenían el tratamiento completo con ambos al final del estudio. De los 126 pacientes que fueron dados de alta con tratamiento con Ca y Vit D, mantenían el tratamiento a final de estudio un total de 55 pacientes (43,7% de los pacientes dados de alta con tratamiento), y 71 pacientes de este grupo (56,3% de los pacientes dados de alta con tratamiento) habían de dejado de tomar el tratamiento. De los 55 pacientes que mantenían el tratamiento con calcio y vitamina D al final del estudio, 49 eran mujeres (38,8% de los dados de alta con tratamiento) y 6 hombres (4,76%).

De los 15 pacientes que fueron dados de alta sin Calcio y Vit D, 11 pacientes no tomaban tampoco este tratamiento al final de seguimiento (73,3% de los dados de alta sin tratamiento), pero hubo 4 pacientes que iniciaron con posterioridad tratamiento con Ca y Vit D sin haber sido indicado en el informe de alta (26,7% de los dados de alta sin tratamiento Ca y Vit D) probablemente iniciado por parte de su Médico de Atención Primaria. Al final del seguimiento 11 pacientes no tomaban calcio (73,3%) mientras que 4 (26,6%) sí lo tomaban y; 9 pacientes (60%) no tomaban vitamina D mientras que 6 (40%) sí la tomaban. Todos los pacientes que sí tomaban cualquiera de los dos tratamientos, que no fueron prescritos al alta, era mujeres.

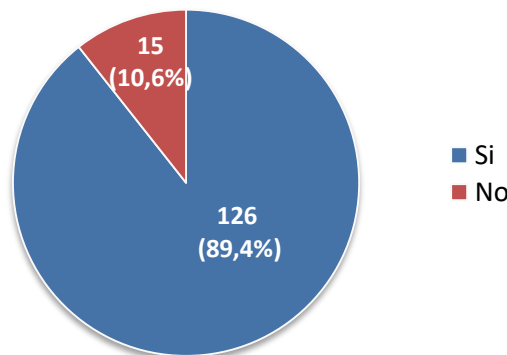
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con calcio y el sexo al final del seguimiento $p=0,094$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con vitamina D y el sexo al final del seguimiento $p=0,063$.

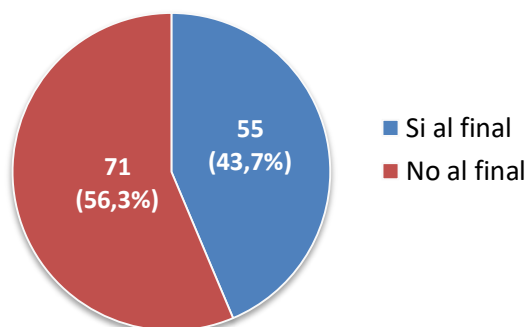
Al final del estudio 15 pacientes tomaban Vit D pero no calcio. Ninguno tomaba solamente calcio (sin vitamina D).

En el Anexo 1 se muestra el análisis estadístico del tratamiento con Calcio y Vitamina D.

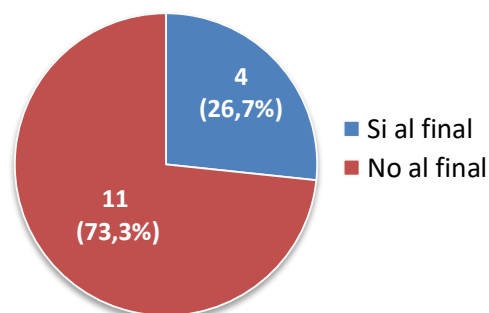
Pacientes que recibieron Calcio y Vit D al Alta



Desglose de pacientes que recibieron Ca y Vit D al Alta (126)



Desglose de pacientes que no recibieron Ca y Vit D al Alta (15)



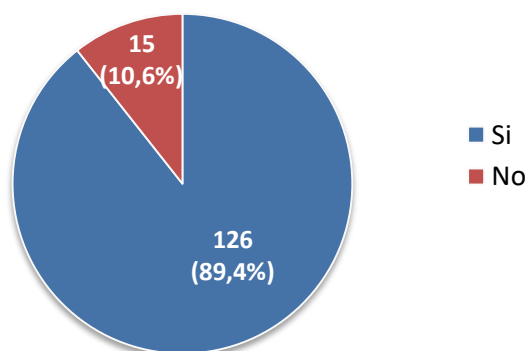
ANTIRRESORTIVOS AL FINAL DEL ESTUDIO

De los 126 pacientes que fueron dados de alta con tratamiento antirresortivo, 47 pacientes mantenían el tratamiento a final del estudio (37,3% de los pacientes dados de alta con antiresortivo) frente a 79 pacientes que habían abandonado el tratamiento (62,7% de los pacientes dados de alta con antirresortivos).

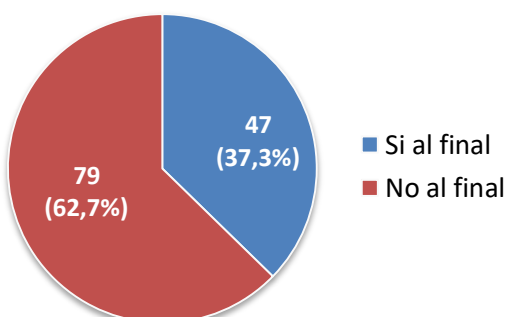
De los 15 pacientes que fueron dados de alta sin tratamiento antirresortivo, 7 no tomaban tratamiento antirresortivo al final del estudio (46,7% de los dados de alta sin tratamiento). 8 pacientes habían iniciado tratamiento con posterioridad al alta probablemente indicado por el responsable de revisión en consultas o por el MAP (53,3% de los pacientes dados de alta sin tratamiento).

En el Anexo 2 quedan reflejados los resultados.

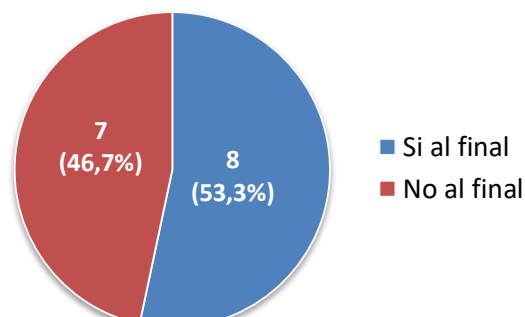
Pacientes que recibieron Antirresortivos al Alta



Desglose de pacientes que recibieron Antirresortivos al Alta (126)



Desglose de pacientes que no recibieron Antirresortivos al Alta (15)



PROLIA (DENOSUMAB) AL FINAL DEL ESTUDIO

Del total de pacientes que fueron dados de alta en tratamiento con Prolia (101 pacientes en total), 38 pacientes (37,6% de los pacientes dados de alta con prolia) continuaban con el tratamiento prescrito, frente a 63 pacientes que lo habían abandonado (62,4% de los pacientes dados de alta con prolia). De los 38 pacientes que mantenían el tratamiento con prolia al final del estudio, 37 eran mujeres (36,6% de los dados de alta con prolia). De los 63 que abandonaron el tratamiento, 61 eran mujeres (60,4%).

La edad media de los pacientes que continuaban el tratamiento con prolia a los 2 años fue de 85,21 años (DE=10,15).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes y el tratamiento conprolia al año $p=0,12$ (-0.58, 4,56).

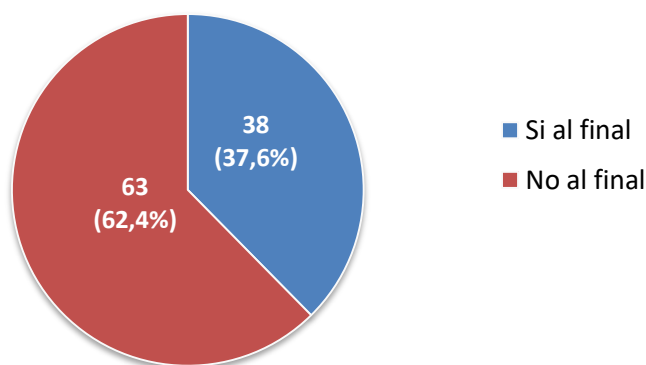
Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con prolia al final del estudio entre ambos sexos $p=0,002$ pero de nuevo este dato se debe a la no indicación del denosumab para pacientes varones.

De los pacientes que fueron dados de alta sin tratamiento con prolia (40 pacientes en total), 32 seguían sin tomarlo (80% de los pacientes dados de alta sin prolia) y 8 pacientes iniciaron tratamiento con prolia a posteriori (20% de los pacientes dados de alta sin prolia). Hay que recordar que en este grupo de pacientes se encuentran también los pacientes dados de alta con bifosfonatos, por lo que algunos de estos pacientes pudieron ser cambiados de antirresortivo desde consultas o por MAP.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el inicio del tratamiento con prolia al final del estudio (pacientes que fueron dados de alta sin prolia) entre ambos sexos $p=0,002$.

En el Anexo 3 se muestra el análisis estadístico.

Desglose de pacientes que recibieron Prolia al Alta (101)



BIFOSFONATOS A FINAL DE ESTUDIO

Del total de los 25 pacientes que fueron dados de alta con tratamiento con bifosfonatos, 8 tomaban bifosfonatos al final del estudio (32% de los pacientes tratados con bifosfonatos al alta) frente a 17 pacientes (68% de los pacientes dados de alta con bifosfonatos) que dejaron el tratamiento. De los 8 pacientes que mantenían el tratamiento 4 eran mujeres (16% de los dados de alta con bifosfonatos) y 4 hombres (16%). De los 17 pacientes que abandonaron los bifosfonatos 6 eran mujeres (24%) y 11 hombres (44%).

La media de edad de los pacientes que continuaban el tratamiento con bifosfonatos a los 2 años fue de 84,23 años (DE=7,54).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad y el tratamiento con bifosfonatos al año $p=0,36$ (-2.54, 6.52).

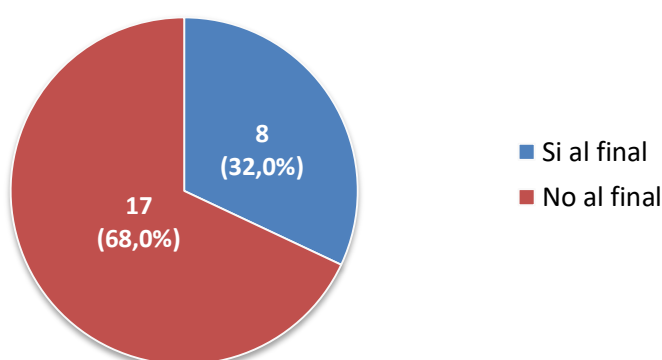
Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con bifosfonatos al final del estudio entre ambos sexos $p=0,000$.

De los 116 pacientes que fueron dados de alta sin tratamiento con bifosfonatos, 114 (98,3% de los pacientes que fueron dados de alta sin bifosfonatos) no los tomaban al final del estudio y 2 pacientes (1,7% de los pacientes dados de alta sin bifosfonatos) habían comenzado el tratamiento.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el inicio del tratamiento con bifosfonatos al final del estudio (pacientes que fueron dados de alta sin bifosfonatos) entre ambos sexos $p=0,000$.

En el Anexo 4 se muestra el análisis estadístico.

Desglose de pacientes que recibieron Bifosfonatos al Alta (25)



DISCUSIÓN

Durante los meses siguientes a la fractura de cadera se produce un aumento de la mortalidad entre dos y tres veces superior en relación a la población general de similar edad y sexo (39). El exceso de mortalidad, proporcionalmente superior en el sexo masculino, ha sido estudiado por diversos autores, encontrando que se mantiene incluso cuando se ajustan el estado de salud y la situación funcional previa de los pacientes (40).

En nuestro caso, al final del seguimiento habían fallecido 61 (30,2%) pacientes, siendo 25 (52,1%) hombres y 36 (23,4%) mujeres. Estos resultados se asemejan a los recogidos en otros estudios. Así, en el trabajo de Caeiro et al. (41), tras un seguimiento de 12 meses, el 15,8% de los pacientes habían fallecido en los tres primeros, siendo la mortalidad entre los hombres significativamente superior con respecto a las mujeres (21,4% vs. 13,4%, $p=0,0011$).

Diversos autores han analizado el exceso de mortalidad tras la fractura de cadera determinando que se produce principalmente en los primeros seis meses, periodo en el que se producen la mitad de los fallecimientos (42).

Se estima que la propia fractura de cadera contribuye a la muerte como causa directa tan sólo entre el 10 y el 24% de los fallecimientos (43). Entre las causas fundamentales del fatal desenlace podemos englobar las enfermedades cardiovasculares y el empeoramiento de patologías crónicas previas.

De los 141 pacientes aptos para el estudio 126 recibieron tratamiento antirresorptivo tras la fractura de cadera y, de éstos, solo 46 (36,5%) mantenían el tratamiento al final del seguimiento. Resultados que reflejan la falta de adherencia al tratamiento prescrito al alta.

En nuestro estudio, a 126 (89,4%) pacientes se les prescribió tratamiento antirresorptivo con prolia o bifosfonatos y suplementos con calcio y vitamina D. En comparación, nuestra tasa de prescripción es mayor que la obtenida en otros estudios, como un 33% en el de de Flais et al. En el estudio realizado en Canarias (España) por Naranjo et al.(44), encontraron que 6 meses después de una fractura de cadera, el número de pacientes tratados solo alcanzó el 14%; este número aumentó a 52% con una campaña de prevención secundaria.

El 10,6% de los pacientes de nuestro estudio no recibieron ningún tipo de tratamiento farmacológico de prevención secundaria. Este dato refleja que existe una falta de prescripción de tratamiento adecuado para la osteoporosis relacionado con los profesionales sanitarios puede ser debido a la falta de conocimiento sobre el diagnóstico y el tratamiento, así como a la ausencia de evaluación de factores de

riesgo para fracturas entre los pacientes con fractura por fragilidad. De hecho, una encuesta realizada en 2005 entre cirujanos ortopédicos alemanes mostró que un 90% de ellos no evaluaban los factores de riesgo de osteoporosis y un 70% confesaban carecer de los conocimientos suficientes sobre esta patología (45).

Esta falta de evaluación es un factor clave que limita el correcto tratamiento de los pacientes con fracturas de fragilidad ósea (46).

En la mayoría de estudios revisados los bifosfonatos orales son la primera opción para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y también en pacientes con alto riesgo de fractura. En nuestro estudio, de los 126 (89,4%) pacientes que iniciaron tratamiento antirresortivo al alta, 101 (71,6%) lo hicieron con denosumab y 25 (17,7%) lo hicieron con bifosfonatos. Mayoritariamente se prescribió tratamiento con denosumab a mujeres.

La tasa de prescripción de denosumab en nuestra muestra es superior a la de bifosfonatos, al revés de lo indicado en la mayoría de estudios. La razón que explica esto es el convencimiento de la unidad de fractura de cadera del HUMS de que la posología actual del denosumab (una inyección subcutánea cada 6 meses) podría favorecer la adherencia frente a la más incómoda forma de administración de los que exige los comprimidos semanales que deben ser tomados en ayunas (media hora antes del desayuno) y, para evitar lesiones de la mucosa esofágica, evitar la posición en decúbito durante al menos treinta minutos.

De los 126 (89,4%) pacientes que fueron dados de alta con tratamiento antirresortivo, 46 (36,5%) pacientes lo mantenían. De los 101 (71,6%) pacientes dados de alta con denosumab, 38 lo mantenían (37,6%). De los 25 (17,7%) pacientes dados de alta con bifosfonatos, 8 (32%) lo mantenían. En conclusión, en nuestro estudio la tasa de adherencia al denosumab supera a la de bifosfonatos, lo que reafirma la posología favorecedora del denosumab.

En la misma línea, un estudio de 2 años aleatorizó a los pacientes para recibir denosumab seguido de alendronato o alendronato seguido de denosumab durante períodos de 12 meses sucesivos. Los resultados sugirieron que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis eran más adherentes, conformes y persistentes con el tratamiento con denosumab que con el tratamiento con alendronato en forma de comprimidos orales autoadministrados semanalmente (7,5 % de no adherencia vs 36.5% al final de 2 años). Después de recibir ambos tratamientos, las mujeres informaron una mayor satisfacción con denosumab, con un 92,4% de preferencia sobre el alendronato oral (47).

Se ha demostrado que los bifosfonatos orales reducen el número de fracturas en un 20–50%. Para lograr la reducción de la fractura, se recomienda una duración del tratamiento (es decir, la persistencia del tratamiento prescrito) de al menos tres a

cinco años (48). El tratamiento no reduce las fracturas si la adherencia (es decir, la medida en que los pacientes toman su medicación según lo prescrito) es inferior al 50%, y alcanza su efecto máximo a partir del 75% (49). Sin embargo, varios estudios, predominantemente basados en el registro de medicamentos de farmacia (PMR) y los datos de reclamaciones de seguros de salud, han demostrado que tanto la adherencia como la persistencia del tratamiento con bifosfonatos son subóptimas (50). La revisión realizada por Walters et al. (21) muestra una tendencia global hacia la no adherencia a los bifosfonatos orales de aproximadamente dos tercios del total de los tratamientos prescritos.

En estudios recientes realizados predominantemente en mujeres postmenopáusicas que utilizaron bifosfonatos dosificados semanalmente, las tasas de adherencia durante el primer año variaron del 58 al 67% (51), mientras que las tasas de persistencia durante el primer año variaron del 28 al 63% (52).

En los Países Bajos, donde el tratamiento con medicamentos orales ahorradores de hueso (OBSD) se reembolsa por completo, se encontró que las tasas de persistencia a un año oscilaron entre el 43 y el 68% (53). En dicho estudio, alrededor del 60% de los pacientes fueron adherentes durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que fueron adherentes en el primer año de tratamiento tuvieron una mayor persistencia general en los siguientes años de tratamiento.

De los 126 pacientes de nuestro estudio que fueron dados de alta con tratamiento antirresortivo todos ellos incluían también suplementos de calcio y vitamina D. Sin embargo, solo 55 (43,7%) mantenían ambos al final del estudio. Observamos que la adherencia a los suplementos con calcio y vitamina D es mayor que a los antirresortivos.

En cuando al análisis por sexos en nuestro estudio, existe mayor tendencia a no poner tratamiento antirresortivo en hombres. Además se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el tratamiento con antirresortivos al final del estudio. Esto puede deberse a otro tipo de variables que podrían ser objeto de otro estudio.

Es importante conocer las razones que conducen a una falta de adherencia al tratamiento de prevención secundaria de fracturas osteoporóticas. En este caso, a los pacientes que habían abandonado o cambiado el tratamiento se les preguntó en la llamada telefónica el motivo del mismo. Algunos de los pacientes no recordaban haber recibido la primera dosis o desconocían el motivo del abandono. Otros afirmaban que el tratamiento antirresortivo había sido suspendido o cambiado por su MAP u otros médicos especialistas o que se les indicó tomarlo durante un periodo de tiempo determinado. Algunos lo suspendieron voluntariamente por mala tolerancia u otros motivos.

Varios estudios revisados sugieren que los factores relacionados con la falta de adherencia al tratamiento están relacionados con la pérdida de independencia funcional y de la movilidad entre otros condicionada por la fractura de cadera (54). Los pacientes con un estado funcional y cognitivo más deficiente antes de la fractura tendrán un mayor deterioro funcional, mayor mortalidad y mayor institucionalización en el primer año de seguimiento. Otros estudios han asociado la no adherencia al tratamiento osteoporótico con factores como la edad, la demencia y un mayor índice de Charlson (55).

Un factor clave de la no adherencia, y que queda claramente reflejado en nuestro estudio, es la ausencia de revisiones de pacientes por parte del personal especializado que debería ser consciente de la importancia de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas tras el alta hospitalaria (21).

Este problema podría solventarse mediante la introducción del seguimiento médico con una cita en un consultorio ambulatorio con el fin de optimizar el tratamiento antiosteoporótico. Este seguimiento podría permitirnos mejorar el porcentaje de pacientes que se adhieren al tratamiento específico para la prevención secundaria a fin de emular resultados como los obtenidos por Naranjo et al.(44) del 73% de adherencia a los 2 años de seguimiento. Se han encontrado resultados similares en otros dos estudios, con una adhesión del 74% a los 12 meses en el de Dehamchia-Rehailia et al. y del 67% a los 24 meses en el de Bodou et al. (56), en el que también utilizaron el seguimiento y un programa de prevención secundaria para fracturas de cadera osteoporóticas.

Un nuevo cuerpo de evidencia sugiere que el tratamiento de la osteoporosis iniciado por un FLS para pacientes con fracturas por fragilidad es más probable que se cumpla que los iniciados en otros entornos. En 2011, el FLS en el Hospital Universitario de St. Etienne, Francia, evaluó la adherencia entre 155 pacientes con fracturas a los que el FLS prescribió inicialmente un tratamiento específico para la osteoporosis (44). Entre el 90% de los pacientes (n = 140) que realmente usaron la receta para comenzar el tratamiento, el 80% todavía estaba tomando tratamiento a los 12 meses. En cuanto a la persistencia a largo plazo, después de 27,4 meses (\pm 11,7 meses) de seguimiento, el 68% de los pacientes fueron persistentes con su tratamiento. Entre los pacientes persistentes, el 87% informó que continuaron cumpliendo tanto con la dosis de tratamiento como con las condiciones de administración.

En nuestro estudio, los pacientes institucionalizados o al cargo de terceras personas llevaban un control más riguroso de la medicación, lo cual apoya la necesidad de realizar un seguimiento.

Otro estudio holandés reciente, encontró que un factor asociado al cumplimiento era tener un médico de cabecera como prescriptor principal. Mientras que un

especialista como prescriptor principal y mayor edad aumentaban el riesgo de no persistencia. Además, se ha demostrado que la fractura previa es un determinante positivo de la persistencia del tratamiento (57).

La prevención secundaria de las fracturas osteoporóticas debe abordarse conjuntamente entre la atención primaria y la especializada. Los modelos deben centrarse en la atención al paciente y en que las vías de comunicación sean eficientes y eficaces y no solo se basen en el conocimiento de una guía terapéutica clínica (58).

La falta de adherencia y la interrupción temprana del tratamiento con antirresortivos reducen considerablemente el efecto benéfico del tratamiento y aumentan tanto la morbilidad como la carga financiera para el sistema de atención médica.

CONCLUSIONES

1. Encontramos una falta de adherencia a los 2 años del 63,5% de los pacientes con fractura de cadera por fragilidad a los que se les prescribió tratamiento antirresortivo en el momento del alta.
2. La falta de adherencia al tratamiento viene determinada principalmente por la limitación funcional de los pacientes y por desconocimiento del paciente y su familia acerca del manejo de su patología. La falta de seguimiento médico postfractura y la ausencia de consenso entre especialistas y MAP son causas primordiales del abandono del tratamiento.
3. La falta de prescripción por parte del personal sanitario condujo a que un 10,6% de nuestros pacientes no recibiera ningún tipo de tratamiento de prevención secundaria de nueva fractura.
4. La posología más favorable del tratamiento con denosumab aumenta la adherencia y persistencia al tratamiento frente a la de los bifosfonatos orales en la prevención secundaria de fractura de cadera por fragilidad.
5. Existe una mayor tendencia a no prescribir tratamiento antirresortivo a hombres.
6. La mortalidad en los hombres tras la fractura de cadera es significativamente superior a la de las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(3):646–50.
2. Keen R. Osteoporosis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(1):109–22.
3. Seeman E DP. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006;354:2.250-61.
4. Luis Munuera. Osteoporosis y fracturas. Masson, editor. 2000. 250 p.
5. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 8 editor. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994;
6. Sanfélix-Genovés J, Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Hurtado I, Baixauli C PS. Variability in the recommendations for the clinical management os osteoporosis. *Med Clin.* 2014;142:15–22.
7. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999;45:1353-8.
8. E S. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841–50.
9. Gómez NavarroRafael. Caracterización de la fractura de cadera por fragilidad en el hombre del Sector Sanitario de Teruel [tesis doctoral]. Madrid:Universidad Europea de Madrid; 2017. 262 p.
10. Weinstein RS, Jilka RL, Parfi AM MS. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274–82.
11. Pereira RM F de CJ. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine.* 2001;78:41–4.
12. Van Staa TP, Leufkens HG CC. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2002;13(10):777–87.
13. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K BJ. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:634–43.
14. Center JR, Nguyen HD, Schneider D, Sambrook PN EJ. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet.* 1999;35:878–82.
15. Lambert JK, Zaidi M MJ. Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis

- of aging bones. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9 (4):229–36.
16. Riggs BL, Khosla S ML 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002;23 (3):279–302.
 17. Cooper C ML. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(6):224–9.
 18. E. S. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32 (1):25–38.
 19. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, De Laet CE, Burger H, Seeman E et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34:195–202.
 20. Herrera Rodriguez A, Cáceres Palou E, Caeiro Rey JR, Canales Cortés V, Curto Gamallo JM, Fernández Baillo N et al. Recomendaciones de manejo clínico del paciente mayor de 50 años con fractura osteoporótica. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2003;12:125–8.
 21. Walters S, Khan T, Ong T SO. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2017;12:117–127.
 22. Eriksen EF, Halse J, Moen MH. New developments in the treatment of osteoporosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(6):620–36.
 23. Marshall D, Johnell O WH. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1108–12.
 24. González Montalvo JL, Alarcón T HSA. ¿Por qué fallecen los pacientes con fractura de cadera? *Med Clin (Barc)*. 2011;137:355–60.
 25. Practitioners TRAC of G. Clinical guideline for prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. South Melbourne: The RACGP. 2010;
 26. Cummings SR. Prevention of hip fractures in older women: a population-based perspective. *Osteoporos Int*. 1998;8:S8-12.
 27. Siris ES, Chen YT, Abott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164(1108–12).
 28. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC BD. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at femoral neck: The Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:343–9.
 29. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(419–24).

30. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M et al. SECOT-GEIOS guidelines in osteoporosis and fragility fracture. An update. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015;59:373–93.
31. Pape HC, Bischoff-Ferrari HA. How can we influence the incidence of secondary fragility fractures? A review on current approaches. *Injury* [Internet]. 2017;48:S24–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.034>
32. Suresh E, Abrahamsen B. Denosumab: A novel antiresorptive drug for osteoporosis. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(2):105–14.
33. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1727–36.
34. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E P d. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Min Res*. 2012;27:1471–9.
35. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int*. 2012;23(1):327–37.
36. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH RM. Mechanisms of action of biphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(7):733–59.
37. Hilgsmann M, Dellaert BG, Dirksen CD, Watson V, Bours S, Goemaere S et al. Patients' preferences for anti-osteoporosis drug treatment: a cross-european discrete choice experiment. *Rheumatol (Oxford)*.
38. Clowes JA, Peel NF ER. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1117–23.
39. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA CJ. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513–21.
40. IM. G. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18:721–32.
41. Caeiro JR, Bartra A, Mesa Ramos M, Etxebarria Í, Montejo J, Carpintero P, Sorio F, Gatell S, Farré A CL. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(1):29–39.
42. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M CC. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009;20:1633–50.

43. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B OA. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003;32:468–73.
44. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-González BV R-LC. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2579–2585.
45. Hube R, Käfer W, Klima S, Hein W, Puhl W DK. Osteoporosis--a neglected issue in orthopaedics? Results of a survey amongst German orthopaedic surgeons. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2005;143(5):520–8.
46. Flais J, Coiffier G, Le Noach J, Albert JD, Faccin M PA et al. Low prevalence of osteoporosis treatment in patients with recurrent major osteoporotic fracture. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2017;12(1):24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-017-0317-4>
47. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET et al. DI. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23:317–26.
48. Maraka S KK. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *BMJ*. 2015;351.
49. Siris ES, Harris ST RC et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1013–22.
50. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010;21:1943–51.
51. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF RC. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21:145–55.
52. Burden AM, Paterson JM, Solomon DH, Mamdani M, Juurlink DN CS. Bisphosphonate prescribing, persistence and cumulative exposure in Ontario, Canada. *Osteoporos Int*. 2012;23:1075–82.
53. van Boven JF, de Boer PT, Postma MJ VS. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients. *J Bone Min Metab*. 2013;31:562–70.
54. Petrella RJ JT. Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? *BMC Fam Pr* [Internet]. 2006;7(31). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44139182%5Cnhttp://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-7-31.pdf%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-7-31%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14712>

55. F C. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pr.* 2009;15(5):483–493.
56. Dehamchia-Rehailia N, Ursu D, Henry-Desailly I, Fardellone P PJ. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2409–2416.
57. Curtis JR, Xi J WA et al. Improving the prediction of medication compliance: the example of bisphosphonates for osteoporosis. *Med Care.* 2009;47:334–41.
58. Gregory PC, Lam D HP. Osteoporosis treatment following hip fracture: how rates vary by service. *South Med J.* 2010;103(10):977–981.

ANEXOS

ANEXO 1: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TRATAMIENTO CON CALCIO Y VITAMINA D AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

			CALCIO Y VIT D AL FINAL		TOTAL
			SI	NO	
CALCIO Y VIT D AL ALTA	NO	Pacientes	4	11	15
		% de calcio y vit D al alta	26,7%	73,3%	100,0%
	SI	Pacientes	55	71	126
		% de calcio y vit D al alta	43,7%	56,3%	100,0%
TOTAL		Pacientes	59	82	141
		% de calcio y vit D al alta	41,8%	58,2%	100,0%

	CALCIO	VITAMINA D
Nº pacientes (sin prescripción al alta)	15	
Nº pacientes que abandonó el tratamiento	11	9
Nº pacientes que continuaba el tratamiento	4	6

			CALCIO AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	Mujer	Recuento	65	53	118
		% dentro de Sexo	55,1%	44,9%	100,0%
	Hombre	Recuento	17	6	23
		% dentro de Sexo	73,9%	26,1%	100,0%
TOTAL		Recuento	82	59	141
		% dentro de Sexo	58,2%	41,8%	100,0%

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,804 ^a	1	,094		
Corrección de continuidad ^b	2,084	1	,149		
Razón de verosimilitud	2,936	1	,087		
Prueba exacta de Fisher				,110	,073
N de casos válidos	141				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,62.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

			VIT D AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	Mujer	Recuento	52	66	118
		% dentro de Sexo	44,1%	55,9%	100,0%
	Hombre	Recuento	15	8	23
		% dentro de Sexo	65,2%	34,8%	100,0%
TOTAL		Recuento	67	74	141
		% dentro de Sexo	47,5%	52,5%	100,0%

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,452 ^a	1	,063		
Corrección de continuidad ^b	2,656	1	,103		
Razón de verosimilitud	3,482	1	,062		
Prueba exacta de Fisher				,072	,051
N de casos válidos	141				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,93.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

ANEXO 2: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TRATAMIENTO CON ANTIRRESORTIVOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

			ANTIRRESORTIVOS AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
ANTIRRESORTIVOS AL ALTA	NO	Recuento	7	8	15
		% dentro de Antirresortivos	46,7 %	53,3%	100,0%
	SI	Recuento	79	47	126
		% dentro de Antirresortivos	62,7%	37,3%	100,0%
TOTAL		Recuento	86	55	141
		% dentro de Antirresortivos	61,0%	39,0%	100,0%

ANEXO 3: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TRATAMIENTO CON DENOSUMAB AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

			PROLIA AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
PROLIA AL ALTA	NO	Recuento	32	8	40
		% dentro de Prolia	80,0%	20,0%	100,0%
	SI	Recuento	63	38	101
		% dentro de Prolia	62,4%	37,6%	100,0%
TOTAL		Recuento	95	46	141
		% dentro de Prolia	67,4%	32,6%	100,0%

			PROLIA AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	Mujer	Recuento	73	45	118
		% dentro de Sexo	61,9%	38,1%	100,0%
	Hombre	Recuento	22	1	23
		% dentro de Sexo	95,7%	4,3%	100,0%
TOTAL		Recuento	95	46	141
		% dentro de Sexo	67,4%	32,6%	100,0%

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,997 ^a	1	,002		
Corrección de continuidad ^b	8,519	1	,004		
Razón de verosimilitud	12,977	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
N de casos válidos	141				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,50.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

			PROLIA AL FINAL (Sin prescripción al alta)		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	Mujer	Recuento	12	8	20
		% dentro de Sexo	60,0%	40,0%	100,0%
	Hombre	Recuento	20	0	20
		% dentro de Sexo	100,0%	0,0%	100,0%
TOTAL		Recuento	32	8	40
		% dentro de Sexo	80,0%	20,0%	100,0%

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,000 ^a	1	,002		
Corrección de continuidad ^b	7,656	1	,006		
Razón de verosimilitud	13,112	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,003	,002
N de casos válidos	40				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

ANEXO 4: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

			BIFOSFONATOS AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
BIFOSFONATOS AL ALTA	NO	Recuento	114	2	116
		% dentro de Bifosfonatos	98,3%	1,7%	100,0%
	SI	Recuento	17	8	25
		% dentro de Bifosfonatos	68%	32%	100,0%
TOTAL		Recuento	131	10	141
		% dentro de Bifosfonatos	92,9%	7,1%	100,0%

			BIFOSFONATOS AL FINAL		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	Mujer	Recuento	114	4	118
		% dentro de Sexo	96,6%	3,4%	100,0%
	Hombre	Recuento	17	6	23
		% dentro de Sexo	73,9%	26,1%	100,0%
TOTAL		Recuento	131	10	141
		% dentro de Sexo	92,9%	7,1%	100,0%

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,049 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	11,801	1	,001		
Razón de verosimilitud	10,857	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,001	,001
N de casos válidos	141				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,63.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

			BIFOSFONATOS AL FINAL (Sin prescripción al alta)		TOTAL
			NO	SI	
SEXO	Mujer	Recuento	108	0	108
		% dentro de Sexo	100,0%	0,0%	100,0%
	Hombre	Recuento	6	2	8
		% dentro de Sexo	75,0%	25,0%	100,0%
TOTAL		Recuento	114	2	116
		% dentro de Sexo	98,3%	1,7%	100,0%

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,474 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	14,700	1	,000		
Razón de verosimilitud	11,210	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,004	,004
N de casos válidos	116				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,14.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2