

**José Javier Garrido Sánchez**

***“Análisis de un protocolo de referencia de pacientes  
con osteoporosis desde Atención Primaria a Atención  
Especializada”***



**Tesis Doctoral**

**Director: Dr. Javier del Pino Montes**

**Año 2022.**



## *Agradecimientos*

*Se agradece el apoyo recibido por parte de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo.*

*Igualmente agradezco las facilidades para la recogida de datos brindadas por el doctor José Antonio Fernández Sánchez, antiguo compañero del Hospital Universitario San Agustín. De allí conservo buenos recuerdos y espero volver algún día.*

*Me siento muy agradecido al doctor Javier del Pino Montes por darme la oportunidad de profundizar en un tema tan importante como el que tratamos en el presente trabajo, al que ha dedicado una buena parte de su tiempo y esfuerzo durante su vida profesional. Le deseo igualmente que disfrute merecidamente de esta nueva etapa en su vida personal que acaba de comenzar.*

*Y por supuesto, muchas gracias a mi familia, y en especial a Claudia y a Fernando, que tanta paciencia han tenido estos años al aguantar la incertidumbre de este largo proceso.*

## INDICE

---

1. INDICE DE SIGLAS Y ACRONIMOS
2. INTRODUCCION
  - 2.1. Definición y tipos
  - 2.2. Epidemiología
  - 2.3. Fisiopatología
  - 2.4. Riesgo de fractura
  - 2.5. Protocolos de derivación desde Atención Primaria
  - 2.6. Manifestaciones clínicas
  - 2.7. Opciones terapéuticas
3. JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO
4. MATERIAL Y METODOS
5. RESULTADOS Y DISCUSION
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFIA
8. ANEXOS
  - 8.1. Anexo 1. Protocolo de osteoporosis del Área Sanitaria III del Principado de Asturias
  - 8.2. Anexo 2. Documento de autorización al investigador principal de la Comisión de Investigación del Principado de Asturias y de la Gerencia del Hospital Universitario San Agustín

## 1. INDICE DE SIGLAS Y ACRONIMOS

DMO: densidad mineral ósea

OMS: Organización Mundial de la Salud

DE: desviación estándar

DXA: absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X

URO: unidad de remodelado óseo

PTH: parathormona

GH: *Growth Hormone*, hormona del crecimiento

SER: Sociedad Española de Reumatología

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

NOF: National Osteoporosis Foundation

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral

SERM: moduladores selectivos de receptores de estrógenos

PP: pirofosfato

PPi: pirofosfato inorgánico

BP: bisfosfonatos

FPPS: farnesil pirofosfato sintetasa

FPP: farnesil difosfato

GGPP: geranilgeranil difosfato

IMC: índice de masa corporal

UBE: unidad de bebida estándar

DE: desviación estándar

IBP: inhibidores de la bomba de protones

AF: antecedentes familiares

## 2. INTRODUCCION

### 2.1 DEFINICION Y TIPOS

La osteoporosis es una enfermedad esquelética con una resistencia ósea deteriorada que predispone a la fractura.<sup>1</sup> Se trata de una alteración a nivel óseo no sólo cuantitativa, sino también cualitativa, con un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea provocado por diversos mecanismos etiopatogénicos.

Cabe destacar que dicha definición no menciona manifestación clínica alguna aparte de la fractura, lo que da una idea del desarrollo silente de la enfermedad.<sup>2</sup>

Debido a la íntima relación del metabolismo óseo y mineral con el de otros órganos y sistemas se puede considerar al hueso como un auténtico órgano endocrino, y a la osteoporosis como una enfermedad sistémica.<sup>3</sup>

Clásicamente se ha propuesto una clasificación en dos grandes grupos: osteoporosis primaria y secundaria. En el primer grupo la osteoporosis no forma parte de otra entidad y se incluyen la postmenopáusica, la senil y la idiopática; por otro lado, la osteoporosis secundaria engloba a condiciones en que la osteoporosis aparece en el contexto de otras entidades de mayor expresividad clínica, como el consumo crónico de esteroides, el hiperparatiroidismo primario o el hipertiroidismo, entre otros.

Alternativamente y con fines diagnósticos se propuso una clasificación operativa por parte de la OMS, atendiendo a la densidad mineral ósea (DMO), siendo ésta utilizada para valorar el riesgo de fractura. No obstante, dicho diagnóstico densitométrico no es indicación *per se* de tratamiento de la enfermedad. De igual modo, valores densitométricos no indicativos de osteoporosis pueden conllevar tratar la enfermedad, de acuerdo fundamentalmente a factores clínicos como las fracturas.

Los puntos de corte de dicha clasificación densitométrica fueron propuestos para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Se consideraron como normales los valores de DMO superiores a -1 desviación estándar (DE) en relación con la media de adultos jóvenes (T-score > -1 DE); se consideró osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (T-score entre -1 y -2,5 DE); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE (T-score < -2,5 DE) y osteoporosis establecida cuando se asocian a las condiciones previas una o más fracturas por fragilidad.<sup>4</sup>

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

La fractura osteoporótica constituye un problema de salud a nivel mundial debido a su elevada incidencia, morbimortalidad y a los costes de salud y dependencia que determina.<sup>5</sup> La osteoporosis está relacionada con más de 8,9 millones de fracturas por año en todo el mundo,<sup>6</sup> siendo las localizaciones más frecuentes la columna vertebral, la cadera, el antebrazo distal y el húmero proximal, las llamadas fracturas principales.

Las fracturas por fragilidad se asocian con un aumento de la mortalidad, excepto las fracturas de antebrazo.

Aproximadamente la mitad de las muertes relacionadas con fracturas osteoporóticas se debieron a fracturas de cadera, aconteciendo por lo general en los primeros 3-6 meses después de la fractura, y pudiendo llegar a un 20-30 % de todos los pacientes con fractura de cadera.<sup>7</sup>

Debido a que la enfermedad tiene en muchos casos un curso silente, la incidencia global de las fracturas osteoporóticas a nivel mundial es poco conocida.

En el estudio EPISER2016 realizado en España, la prevalencia de fractura osteoporótica clínica fue del 1,83% (a destacar la prevalencia en mujeres, 3,14%, y en

mujeres de 65 o más años, 6,66%). Sin embargo, no es posible descartar que la prevalencia de fractura clínica recogida en dicho estudio esté infraestimada por diversos motivos.<sup>8</sup>

### 2.3 FISIOPATOLOGIA

La enfermedad se produce por un aumento del número de unidades del remodelado óseo activadas, existiendo un desequilibrio entre formación y resorción ósea. Como se observa en la siguiente figura, (**Fig. 1**) el remodelado se lleva a cabo en la unidad de remodelado óseo (URO) formada por osteoclastos y osteoblastos que actúan coordinadamente. Los osteocitos son osteoblastos englobados en la matriz ósea que controlan el proceso y son las células óseas más abundantes. La presencia de zonas debilitadas en la superficie es captada por los osteocitos que envían señales a la superficie ósea produciéndose una retracción de los osteoblastos y quedando expuesta la matriz ósea. Hacia allí migran los osteoclastos que proliferan, maduran y son activados en un proceso regulado por el sistema RANKL/ OPG. El osteoclasto se fija sobre la matriz ósea formando la laguna de resorción, degradando el material existente en esa zona y sufriendo el proceso de apoptosis. Posteriormente la laguna de resorción es ocupada por osteoblastos que producen osteoide que se mineraliza. El proceso de resorción dura unas tres semanas mientras que el de formación dura unos tres meses.<sup>9</sup>

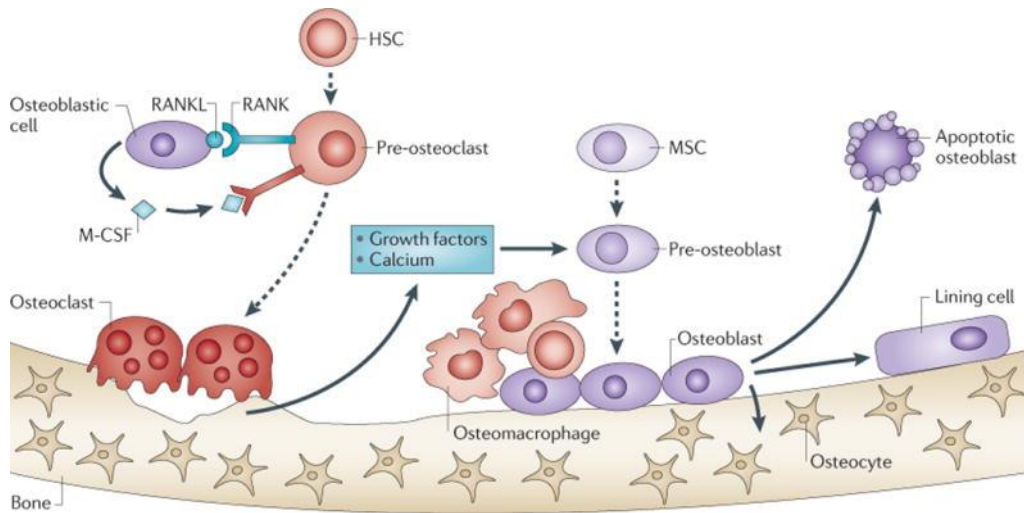


Figura 1: Weilbacher KN, Guise T, McCauley LM. Cancer to bone: a fatal attraction. Nat Rev Cancer. 2011; 11: 411-425

Se denomina acoplamiento a la situación fisiológica en que la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos es la misma que la sintetizada por los osteoblastos, estando mediada la comunicación entre ambos tipos celulares por diversas moléculas.<sup>3</sup> (IGF-1, BMP-6, TGF- $\beta$ , esfingosina-1-fosfano, efrinas, semaforinas)

En el proceso de remodelado óseo ocupan un papel central protector los estrógenos, aunque también otras hormonas como gonadotrofinas, parathormona (PTH), vitamina D, hormonas tiroideas o la hormona del crecimiento (GH). Todo el proceso de remodelado consume una gran cantidad de energía.<sup>3</sup>

## 2.4 RIESGO DE FRACTURA

La osteoporosis condiciona un riesgo de fractura aumentado, que conduce a la aparición de fracturas producidas por un traumatismo menor o incluso sin traumatismo, denominadas fracturas por fragilidad. En este sentido se han identificado diversos factores relacionados con el aumento del riesgo de fractura como la DMO baja, y otros

independientes de la DMO, como la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez, el tabaquismo activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo; destacan por su relevancia clínica los antecedentes personales y familiares de fracturas.<sup>10</sup> Para evaluar la DMO y predecir el riesgo de fractura osteoporótica se utiliza mayoritariamente la absorciometría por rayos X con doble nivel de energía (DXA). Se recomiendan como mediciones densitométricas las centrales, esto es, las realizadas en columna o en tercio superior del fémur.

Este método en solitario presenta una alta especificidad pero una baja sensibilidad para predecir fracturas osteoporóticas futuras, por lo que se suelen asociar los resultados densitométricos con factores de riesgo clínico de fractura para mejorar la sensibilidad, sin empeorar la especificidad.<sup>11</sup> Dicha valoración de la DMO plantea el problema de la indicación de la densitometría y del intervalo de repetición de la misma. Desde diferentes entidades como la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) se recomienda la realización de densitometría a toda mujer mayor de 65 años, mientras que por debajo de esa edad se recomienda en función de los factores de riesgo principales.<sup>12</sup> Las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) proponen la indicación en función de la edad asociada a factores de riesgo mayores como un IMC inferior a 20, familiares de primer grado con fractura, fractura por fragilidad previa, menopausia precoz o tratamiento prolongado con corticoides orales. La indicación será mayor cuanto mayor sea el número de factores asociados.<sup>13,14</sup> En cuanto al intervalo de tiempo entre una densitometría y su control se recomienda que sea variable con el fin de adaptarse a cualquier cambio clínico que el paciente pueda presentar.<sup>15,16</sup> A este fin, si un paciente se encontrara próximo a

valores densitométricos de osteoporosis puede merecer la pena repetir el estudio en 2 o 3 años, mientras que si ya inicialmente su DMO estaba lejos de las cifras constitutivas de osteoporosis podría aceptarse un periodo de 10 o más años.<sup>13</sup> Si los resultados de la DXA no fueran a modificar la actitud terapéutica no es necesario realizarla.

Algoritmos como el FRAX<sup>®</sup> calculan la probabilidad de presentar una fractura principal y una fractura de cadera en los siguientes 10 años. Las variables a introducir son: edad, sexo, peso (kg), talla (cm), DMO, antecedente de fractura por fragilidad en la edad adulta (incluye la fractura vertebral radiográfica), antecedente de fractura de cadera en alguno de los progenitores, tabaquismo activo, antecedente de ingesta de glucocorticoides durante más de 3 meses a una dosis de al menos 5 mg/ día, antecedente de artritis reumatoide, ingesta de 3 o más unidades básicas de alcohol al día y antecedente de osteoporosis secundaria (incluye hipogonadismo no tratado, menopausia precoz, osteogénesis imperfecta, malnutrición crónica o malabsorción, inmovilidad prolongada, trasplante de órgano, diabetes insulino dependiente, hipertiroidismo no tratado de larga evolución y enfermedad hepática crónica)<sup>8,17</sup>

Además de estos factores relacionados con disminución de masa ósea, es importante otro grupo de factores de riesgo relacionado con las caídas: la edad avanzada, el consumo de fármacos, enfermedades neurológicas asociadas, deterioro de funciones superiores y presencia de obstáculos en el entorno.<sup>3</sup>

En el estudio EPISER2016, los factores de riesgo más frecuentes en los sujetos con fractura osteoporótica clínica fueron: menopausia antes de los 45 años (21,4%), tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses (13,3%), antecedente de fractura de cadera en padres (12%) y hábito tabáquico activo (11,7%). La edad, sexo femenino e ingesta de glucocorticoides se asociaron a la presencia de fractura

osteoporótica clínica de manera estadísticamente significativa, mientras que las asociaciones con ser fumador y con el antecedente de fractura de cadera en padres no alcanzaron significación estadística, siendo insuficiente el tamaño muestral de este estudio.<sup>8</sup>

El FRAX<sup>®</sup> tiene como limitación el usar como simples variables binarias algunos factores cuya acumulación supondría un mayor impacto en el riesgo de fractura como el número de fracturas previas, la dosis de glucocorticoides, tabaco o alcohol. Tampoco incluye en su algoritmo el cálculo de la DMO de columna lumbar ni el número de caídas.<sup>8</sup>

Es un tema controvertido si la versión española del FRAX<sup>®</sup> infraestima el riesgo de fractura principal,<sup>18,19,20</sup> aunque su aplicación se ha demostrado coste-efectiva en comparación con el umbral densitométrico de indicación de tratamiento de -2,5 DE de forma aislada. Su uso en la práctica clínica es aconsejado por la Sociedad Española de Reumatología. (SER)<sup>21</sup>

Los pacientes con riesgo alto de fractura deberían prevenirlo recibiendo tratamiento, para lo cual los umbrales FRAX<sup>®</sup> son de ayuda. En España, el 3% referido al umbral de riesgo de fractura de cadera mediante esta herramienta es especialmente relevante en mujeres de 65 o más años,<sup>8</sup> incluso sin la inclusión de la DMO en el algoritmo de cálculo.<sup>19</sup> Sin embargo, la versión española de FRAX<sup>®</sup> infraestima el riesgo de fractura principal<sup>18,19,20</sup> e impide la utilización de los umbrales de definición de alto riesgo de fractura principal recomendados en otros países.

No obstante, la combinación del umbral del 10% de riesgo de fractura principal en mujeres de 40 o más años junto con el umbral del 3% del riesgo de fractura de cadera en mujeres de 65 o más años, permitiría identificar a las mujeres a tratar debido a su

alto riesgo de fractura por fragilidad, sin incrementar el volumen de pacientes remitidas para realizar una densitometría.<sup>8</sup>

Es importante destacar el papel de la radiología convencional en el diagnóstico de la osteoporosis, especialmente en el diagnóstico de fracturas vertebrales no sintomáticas o accidentales. Para ello, el procedimiento más aceptado es el método semicuantitativo de Genant, distinguiendo tres grados de fracturas vertebrales en función de la pérdida de altura.<sup>14</sup> Las fracturas se consideran osteoporóticas entre D5 y L4, siendo necesario plantear otros diagnósticos posibles en el resto de localizaciones.

## 2.5 PROTOCOLOS DE DERIVACION DESDE ATENCION PRIMARIA

En lo que a prevención, screening, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis se refiere, existe una divergencia entre lo que las guías de práctica clínica recomiendan y lo que se realiza en la práctica clínica rutinaria.<sup>22,23</sup> Además, las vías de referencia y las especialidades médicas implicadas en este proceso no están claramente definidas.<sup>24</sup> En un reciente estudio con un panel multidisciplinar de expertos, la elaboración de protocolos tanto para el manejo como para la referencia a un servicio especializado de los pacientes con osteoporosis posmenopáusica fueron vistos como deseables por un alto porcentaje de los expertos consultados (95% y 89%, respectivamente), si bien solamente un porcentaje significativamente menor de estos expertos predicen el empleo futuro de dichos protocolos (27% y 24%, respectivamente) en la práctica clínica habitual.<sup>25</sup> Este mismo panel de expertos obtuvo consenso en el escaso uso actual de protocolos de referencia de dichos pacientes a una consulta especializada, así como el escaso uso en la práctica clínica de escalas de riesgo, siendo el uso de ambas herramientas deseables. Las

especialidades con mayor implicación son atención primaria y reumatología, siendo vista esta última como la que en el futuro tendrá un rol principal en el diagnóstico. Igualmente fue una opinión mayoritaria que debería existir un equipo multidisciplinar para el manejo de una fractura que requiera hospitalización y para la prevención de una segunda fractura. En la actualidad también se están creando en algunos centros unidades multidisciplinarias de enlace para el mejor manejo del paciente con fractura osteoporótica, con buenos resultados en la calidad de los cuidados.<sup>26</sup> Existe consenso también en que el Médico de Atención Primaria y el Reumatólogo deberían ser los especialistas que estén implicados en el tratamiento y seguimiento del paciente con osteoporosis,<sup>25</sup> habiéndose subrayado en varios estudios la importancia de la coordinación entre atención Primaria y Atención Especializada para referir a estos pacientes adecuadamente.<sup>27,28</sup> Además, el especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología se considera un eslabón esencial en la detección de dichos pacientes con fracturas y su remisión a la consulta correspondiente,<sup>29</sup> siendo recomendable también en opinión de los propios traumatólogos una mejor formación en el diagnóstico y prevención de nuevas fracturas por su parte.<sup>30</sup> Por todos los motivos expuestos hasta ahora es preciso que actuaciones como los protocolos, las escalas de riesgo o la mejora en el sistema de referencia de pacientes a atención especializada, se integren dentro del sistema sanitario y sean capaces de adaptarse a él.<sup>25</sup> De lo contrario, la dificultad para la implementación de dichos métodos diagnóstico-terapéuticos puede dar lugar a que los pacientes con osteoporosis estén infradiagnosticados e infratratados, siendo mayor la distancia entre la práctica clínica habitual y los cuidados médicos óptimos.<sup>25,31,32</sup>

## 2.6 MANIFESTACIONES CLINICAS

La osteoporosis es una enfermedad silente que no es clínicamente visible en muchos casos hasta que no se producen sus complicaciones: las fracturas.

Durante una primera fase asintomática es importante la identificación de factores de riesgo, permitiéndonos tomar medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas.

Posteriormente, la fase sintomática comienza con las fracturas. Se denominan fracturas principales a las de columna vertebral, cadera, antebrazo distal y húmero proximal. Otras localizaciones en donde con menor frecuencia aparecen son el anillo pélvico, las costillas, el fémur distal y la tibia.

A nivel local se puede producir dolor e impotencia funcional. En el caso de la fractura de cadera puede producir incapacidad para la marcha, mientras que en las vertebrales pueden producir una pérdida de talla y cifosis, protrusión abdominal, estreñimiento, dolor crónico por contractura muscular, alteración de la mecánica de la caja torácica disminuyéndose la capacidad vital con aumento de disnea en pacientes con EPOC, o incluso síndrome depresivo en relación a la limitación funcional y al deterioro físico.<sup>3</sup>

## 2.7 OPCIONES TERAPEUTICAS

El objetivo principal del tratamiento para la osteoporosis es reducir las fracturas. Para ello se utilizarán medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Las medidas no farmacológicas se consideran esenciales para prevenir las fracturas. Aunque la DMO está condicionada genéticamente, en parte está condicionada también por factores ambientales, donde los nutricionales desempeñan un papel importante. Se recomienda una ingesta adecuada de calcio, así como evitar la cafeína,

el alcohol y asegurar una ingesta proteica adecuada. El hábito tabáquico ejerce un efecto deletéreo sobre el hueso, mientras que el ejercicio físico incrementa la masa ósea y previene las caídas al mejorar la masa muscular, el equilibrio y la marcha, recomendándose unos 15-60 minutos de ejercicio aeróbico y contra resistencia, 3 días por semana. Es capital la prevención de caídas, con especial atención a los efectos de la polifarmacia, control de la hipotensión ortostática, mejora de la visión y eliminación de barreras arquitectónicas.

Respecto al tratamiento farmacológico, se puede dividir en dos grandes grupos: antirresortivos (bisfosfonatos, denosumab) y osteoformadores (teriparatida), según la fase del remodelado óseo donde actúen. Cabe reseñar la importancia de un adecuado cumplimiento terapéutico, ya que se va a tratar de una terapia que va a durar años. A continuación, se nombran los principales grupos farmacológicos.

## CALCIO Y VITAMINA D

En pacientes sin tratamiento previo frente a la osteoporosis, existen dudas respecto a la eficacia de calcio y vitamina D en monoterapia, mientras que administrados de forma conjunta parecen poseer cierto grado de eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales, y en el caso de las vertebrales no hay evidencia de su utilidad.<sup>21,33,34,35,36,37,38</sup> El calcio sólo en monoterapia sí se asocia con efectos adversos gastrointestinales, así como incumplimiento terapéutico y un posible efecto cardiovascular negativo.<sup>39</sup> En pacientes en tratamiento con antirresortivos u osteoformadores es recomendable asociar calcio, si es posible a través de la dieta (1000-1200 mg/ día), junto con vitamina D en dosis de 800-1000 UI/ día, recomendándose unos niveles de 25-hidroxicolecalciferol mínimos de 20 ng/ ml, si bien la situación ideal es que sean mayores de 30 ng/ ml.<sup>13</sup>

## ESTROGENOS

Aunque la terapia estrogénica ha demostrado un claro beneficio reduciendo claramente el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, no se recomiendan actualmente por sus efectos adversos cardiovasculares, cerebrovasculares, de aumento del riesgo de cáncer de mama y de aumento de la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa.<sup>40,41</sup>

## MODULADORES DE RECEPTORES ESTROGENICOS

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM) son un grupo de fármacos que tratan de utilizar los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso, intentando evitar sus efectos deletéreos fundamentalmente en la mama y el endometrio.

El raloxifeno tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, disminuyendo los marcadores de remodelado.<sup>42</sup> Ha mostrado su eficacia al reducir el riesgo de fracturas vertebrales, tanto clínicas como incidentales, no siendo efectivo en cambio en la reducción de fracturas no vertebrales y de cadera.<sup>43,44,45,46</sup>

El bazedoxifeno ha demostrado aumentar la DMO, reducir los marcadores de remodelado y reducir las fracturas vertebrales en varios estudios.<sup>47,48,49</sup>

El efecto adverso más frecuente de los SERM y la principal causa de falta de adherencia al tratamiento es la aparición de sofocos,<sup>50</sup> mientras que el efecto adverso grave más frecuentemente descrito fue la enfermedad tromboembólica venosa (TVP), por lo que no se recomienda su uso en mujeres con insuficiencia venosa crónica.

## BISFOSFONATOS

Se trata del grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. Son análogos estructurales del pirofosfato (PP), en los que el oxígeno central se ha sustituido por un átomo de carbono (**Fig. 2**).

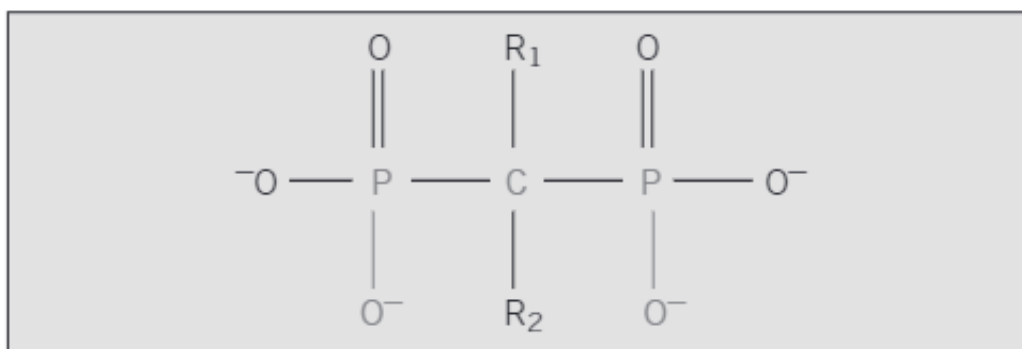


Figura 2: Estructura general de los bisfosfonatos. Olmos JM et al. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. Med Clin Monogr.2008; 9(7):22-27.

Fueron sintetizados por primera vez con fines industriales en 1865 debido a su capacidad para inhibir la precipitación de carbonato cálcico,<sup>51</sup> aunque no fue hasta finales de la década de 1960 cuando Fleisch et al<sup>51,52,53,54,55</sup> observaron que el pirofosfato inorgánico (PPI) producido de forma fisiológica por el organismo humano era capaz de inhibir la disolución de los cristales de hidroxiapatita y la calcificación de los tejidos blandos.<sup>56,57</sup> Tras observar su mala absorción intestinal se sintetizaron los bisfosfonatos (BP), que también poseían las propiedades mencionadas, y además un inesperado efecto antirresortivo potente.<sup>51,53,55</sup> Se pueden dividir en dos grupos: no aminobisfosfonatos -fundamentalmente Telidronato, ya en desuso al demostrarse su ausencia de efecto sobre la fractura de cadera<sup>58</sup> – y aminobisfosfonatos (**Fig. 3**). Este último grupo de bisfosfonatos nitrogenados lo componen fundamentalmente alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato y zoledronato, y se caracterizan

porque no se metabolizan de forma intracelular, sino que a través de la vía del mevalonato inhiben la actividad de la enzima farnesilpirofosfato sintetasa, bloqueando la prenilación de un grupo de proteínas esenciales para la supervivencia celular y determinando así la apoptosis de los osteoclastos<sup>3,59</sup> (**Fig. 4**). La potencia antirresortiva de cada uno dependerá de dos factores: la apetencia por la hidroxiapatita y la capacidad de inhibición osteoclástica. Tomando como referencia el que primero surgió, etidronato, se han establecido las potencias antirresortivas relativas entre los diferentes BP (**Tabla 1**).

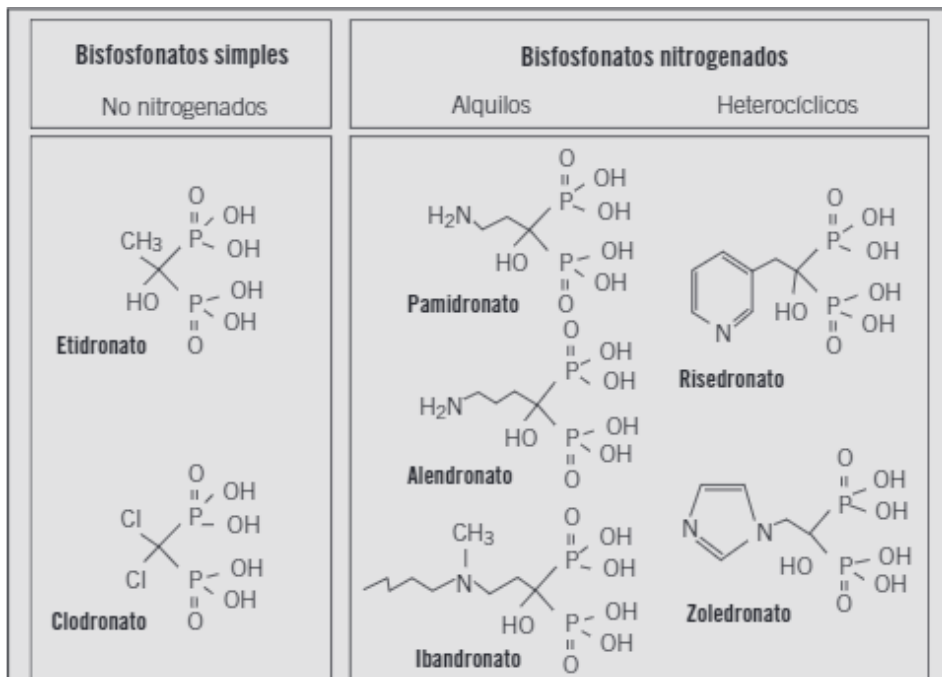


Figura 3: Estructura química de los bisfosfonatos. Olmos JM et al. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. Med Clin Monogr.2008; 9(7):22-27.

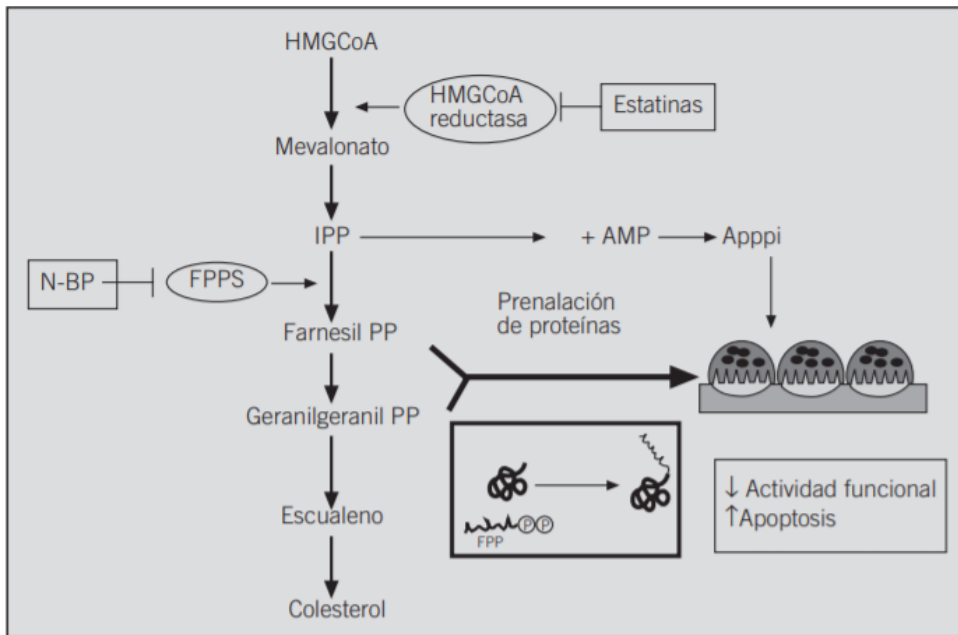


Fig. 4. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos nitrogenados (N-BP). Vía del mevalonato. HMGCoA: hidroximetil glutaril coenzima A; HMGCoA reductasa: hidroximetil glutaril coenzima A reductasa; FPPS: farnesil pirofosfato sintetasa; IPP: isopentil pirofosfato; farnesilPP: farnesil difosfato; geranilgeranilPP: geranilgeranil difosfato. Olmos JM et al. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. Med Clin Monogr.2008; 9(7):22-27.

## Potencia antirresortiva de los bisfosfonatos

Bisfosfonato	Potencia antirresortiva
Etidronato	1
Clodronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	100-1.000
Ibandronato	1.000-10.000
Risedronato	1.000-10.000
Zoledronato	1.000-10.000

Tabla 1. Potencia relativa de los bisfosfonatos. Olmos JM et al. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. Med Clin Monogr.2008; 9(7):22-27.

### **Absorción, captación y excreción de los bisfosfonatos**

El enlace P-C-P les confiere una resistencia a la hidrólisis por pirofosfatasas que hace que prácticamente no se modifiquen durante su absorción, distribución y excreción.<sup>51,60,61</sup> A pesar de su escasa absorción (alrededor de un 1% de la dosis administrada), cerca de un 50% de dicha dosis absorbida se fija al hueso. Otro 50% se excreta por la orina a las pocas horas sin haberse modificado, siendo posible objetivar meses y años después en la orina restos de bisfosfonatos. La captación se produce fundamentalmente en superficies en remodelación, siendo mayor en personas con un *turnover* alto. Dicho proceso de captación del BP se produce cuando queda expuesto el mineral óseo durante la resorción, uniéndose también a los cristales de hidroxiapatita que se depositan en el osteoide durante la mineralización.<sup>51,52,60,62</sup>

### **Mecanismo de acción de los bisfosfonatos**

A nivel molecular, los BP inhiben la transformación de fosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita, dificultando el crecimiento de los cristales de la misma y presentando una gran afinidad por ésta (**Fig. 5**). Mediante cromatografía se demostró que la afinidad por la hidroxiapatita es diferente según el BP,<sup>63,64</sup> siendo el que más afinidad presenta el zoledronato (**Fig. 6 A y B**).

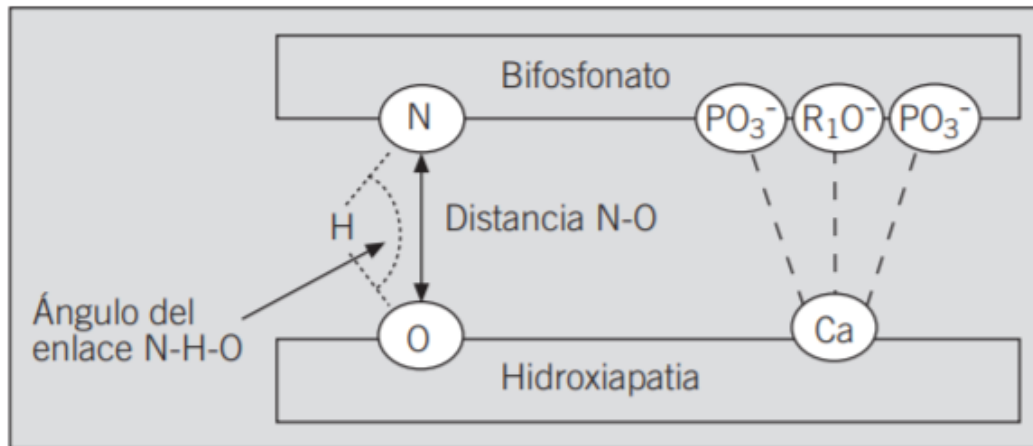


Figura 5. Unión de los bisfosfonatos nitrogenados al cristal de hidroxiapatita mediante el enlace N-H-O. Se representa también el tridente de unión del bisfosfonato (R1-P-P) a la hidroxiapatita. Ca: calcio; H: hidrógeno; N: nitrógeno; O: oxígeno; PO<sub>3</sub>: Grupo fosfonato; R1O: cadena R(1) con grupo hidroxilo. Olmos JM et al. Mecanismo de acción de los bisfosfonatos. Med Clin Monogr.2008;9(7):22-27.

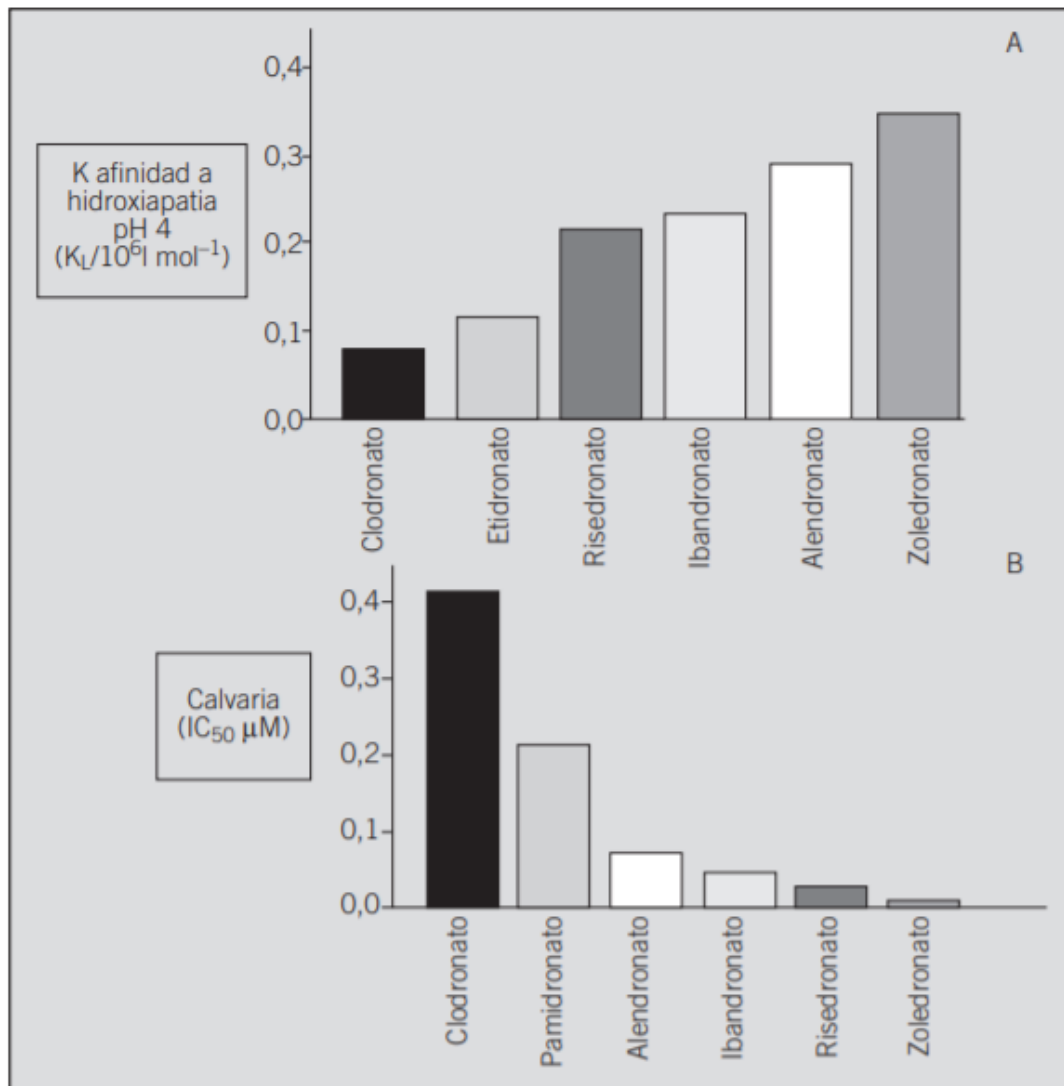


Figura 6. A. Afinidad por la hidroxiapatita de los distintos bisfosfonatos (Nancollas et al<sup>64</sup>). B. Efectos de los distintos bisfosfonatos en la resorción ósea in vitro (Green et al<sup>54</sup>). Esta figura representa la dosis necesaria para inhibir los osteoclastos, por lo que la altura de las barras es inversamente proporcional a la actividad del fármaco.

El efecto fundamental de los BP es inhibir la resorción ósea, frenando la actividad y disminuyendo la supervivencia de los osteoclastos.<sup>59</sup> La entrada en el osteoclasto se produce mediante pinocitosis o fagocitosis, y en el caso de los aminobisfosfonatos, se inhibe la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPPS), dentro de la vía del mevalonato (**Fig. 4**) que en condiciones normales va a llevar a la síntesis del colesterol a través de

la síntesis del farnesil difosfato (FPP) y de su derivado el geranilgeranil difosfato (GGPP). Estos dos metabolitos intermedios isoprenoides en condiciones normales se transfieren a GTPasas, pertenecientes a la superfamilia Ras. Al alterarse la prenilación de este grupo de proteínas y con ello el curso normal de esta vía fundamental para la estabilidad de la membrana lipídica, se produce una debilidad de la misma, alterándose la actividad funcional del osteoclasto y su supervivencia.<sup>66,67,68,69,70</sup>

### **Principales bisfosfonatos usados en la práctica clínica**

#### *Alendronato*

Se trata del aminobisfosfonato más frecuentemente usado en la práctica clínica habitual. Su vía de administración es la vía oral, habiendo demostrado similar eficacia en la toma diaria y en la semanal,<sup>71,72,73</sup> y siendo efectivo tanto en prevención primaria como en secundaria de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis posmenopáusica.<sup>74</sup> También había una reducción de fracturas no vertebrales, de cadera y de radio distal en las pacientes con osteoporosis posmenopáusica y antecedente de fractura vertebral. En este reciente estudio,<sup>75</sup> las vacaciones terapéuticas parecen tener un mejor perfil en cuanto a riesgo de fractura de cadera en pacientes tratados previamente con alendronato, en comparación con los que fueron tratados con risedronato. Ha demostrado un aumento de la DMO en columna lumbar y en cadera, tanto en tratamiento como en prevención de osteoporosis posmenopáusica.<sup>76,77,78</sup> Además, reduce los niveles de marcadores del remodelado óseo como la fosfatasa alcalina y los derivados del colágeno.<sup>79,80</sup> Su tolerancia es buena, siendo sus efectos secundarios más frecuentes los gastrointestinales.<sup>81,82,83,84</sup>

### *Risedronato*

Es otro bisfosfonato administrado por vía oral, siendo los datos de la posología semanal y mensual no inferiores a los de la toma diaria del fármaco.<sup>85,86</sup> Igualmente se ha demostrado la no inferioridad de la dosis mensual respecto a la diaria.<sup>87</sup> Tiene un efecto positivo sobre la masa ósea a 3 años y también ha demostrado disminuir los niveles de los marcadores de remodelado óseo,<sup>88,89,90</sup> objetivándose una reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales.<sup>73,90</sup> Este fármaco es bien tolerado en general, siendo los efectos secundarios más frecuentes los gastrointestinales.<sup>91</sup>

### *Ibandronato*

Se trata de un aminobisfosfonato que también ha demostrado aumentar la masa ósea y reducir los marcadores de remodelado óseo en su dosificación diaria oral,<sup>91</sup> siendo no inferior la dosificación oral mensual<sup>93,94</sup> e intravenosa trimestral.<sup>94</sup> Se ha observado una disminución del riesgo de fractura vertebral, sin evidenciarse beneficio respecto a las fracturas no vertebrales.<sup>92,96</sup> La tolerancia y seguridad del fármaco es buena, observándose similar número de efectos adversos gastrointestinales y un aumento de síntomas pseudogripales, asociados generalmente a la administración intermitente e intravenosa.<sup>97</sup>

### *Zoledronato*

Este fármaco ha demostrado disminuir los marcadores de remodelado óseo y aumentar la masa ósea,<sup>98,99,100</sup> disminuyendo en pacientes con osteoporosis posmenopáusica y senil tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales, incluidas las de cadera.<sup>99,101</sup> El efecto secundario más frecuente fue un cuadro pseudogripal. Se detectó como potencial efecto secundario de este fármaco una fibrilación auricular en los pacientes con osteoporosis senil, mientras que en el estudio

en pacientes con osteoporosis posmenopáusia se observó un aumento reversible de la creatinina sérica.

#### *Efectos secundarios de clase de los bisfosfonatos*

Los efectos adversos sobre el tracto digestivo superior pueden afectar hasta un 20-25% de los pacientes que toman bisfosfonatos, disminuyendo tales efectos en las formulaciones semanales o mensuales e ingiriendo el fármaco de forma adecuada (con agua y manteniéndose erguido 30-60 minutos tras la toma). Los bisfosfonatos intravenosos no producen dichos efectos. No hay evidencia de que aumenten la incidencia del cáncer de esófago.<sup>102,103</sup>

Se ha descrito como complicación infrecuente un dolor osteomuscular difuso, que desaparece al retirar el fármaco y que no conviene confundir con la reacción de fase aguda propia de la infusión de los bisfosfonatos endovenosos, consistente en un cuadro pseudogripal en las 24-36 horas siguientes a la infusión del fármaco, y que puede ser tratado con paracetamol de forma profiláctica antes de la infusión del fármaco y durante la persistencia de los síntomas.

Respecto a la incidencia de fibrilación auricular existe controversia. Diversos metaanálisis no ven evidencia de asociación entre el uso de bisfosfonatos e incidencia de fibrilación auricular,<sup>104,105,106,107,108</sup> si bien otros dos metaanálisis posteriores sí señalan mayor incidencia de fibrilación auricular, aunque sin producir mayor incidencia de ictus ni mortalidad.<sup>109,110</sup>

La toxicidad renal está documentada fundamentalmente en pacientes que reciben tratamiento con bisfosfonatos intravenosos,<sup>111</sup> considerándose factores favorecedores de la toxicidad renal una función ya deteriorada, uso de fármacos nefrotóxicos como

AINE o diuréticos de asa, o tiempo de infusión menor de 15 minutos. No se recomienda su administración para filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min.

La hipocalcemia producida por bisfosfonatos generalmente suele no tener trascendencia funcional;<sup>112</sup> sin embargo, las siguientes circunstancias pueden favorecer el desarrollo de una hipocalcemia clínicamente significativa: insuficiencia renal, administración intravenosa, déficit de vitamina D, hipocalcemia e hipomagnesemia previas o enfermedades con recambio muy alto como la enfermedad de Paget. Es mayor el riesgo de hipocalcemia relevante si se suman varios de estos factores.

La osteonecrosis del maxilar relacionada con fármacos antirresortivos asienta con más frecuencia en el hueso mandibular que en el maxilar. Cabe reseñar que el riesgo de desarrollar esta complicación es relativamente bajo (entre 1 y 100 por cada 100.000 pacientes y año), siendo determinante la enfermedad periodontal previa y recomendándose los cuidados e intervenciones oportunas al respecto. La introducción de vacaciones terapéuticas no disminuye el riesgo de desarrollar esta complicación, mientras que el uso de marcadores de remodelado óseo no parece ayudar a identificar a los pacientes en riesgo de desarrollarla.<sup>113</sup>

La fractura atípica de fémur es aquella que se da entre el trocánter menor y la cresta supracondílea, y además presenta cuatro de los siguientes cinco supuestos: traumatismo mínimo o ausente, línea de fractura con origen en la cortical externa y orientación transversal, mínima conminución, engrosamiento perióstico o endóstico localizado en la cortical externa y afectación de la cortical externa o bien de ambas corticales.<sup>114</sup> En estos pacientes la exposición media a bisfosfonatos suele ser de 5-7 años, disminuyendo rápidamente la incidencia de fractura atípica tras la retirada del fármaco.

Los efectos adversos oculares son complicaciones raras que se producen por reacciones inflamatorias oculares, ya sea a nivel de conjuntiva, iris, úvea, esclera o córnea. Al detectarse se debe interrumpir la administración del fármaco, ya fuera éste oral o intravenoso.

## **DENOSUMAB**

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano específico que disminuye la resorción ósea bloqueando el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ -B (RANKL). Se objetivó una reducción del riesgo de fractura vertebral radiográfica, de fractura no vertebral y de fractura de cadera, siendo la reducción del riesgo de fracturas vertebrales sintomáticas similar a las radiográficas.<sup>115</sup> Se produjo un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) tanto en columna lumbar como en cadera total, en la formulación semestral del fármaco y valorada dicha DMO a los 24, 36, 60 y 72 meses.<sup>116,117,118,119</sup> Los marcadores de remodelado óseo aumentan tras la retirada del fármaco, alcanzando su valor máximo entre los 30 y 36 meses tras su retirada.<sup>117,120</sup> Más recientemente, se ha observado un aumento de fracturas vertebrales espontáneas al suspender el fármaco.<sup>126,127</sup> En cuanto a los efectos adversos, en algunos estudios<sup>115,117,121,122,123</sup> se ha observado un aumento de la incidencia de procesos infecciosos (cutáneos, respiratorios, urinarios, gastrointestinales) mientras que en un metaanálisis reciente no se observó dicho aumento.<sup>124</sup> A pesar de la aparición de algunos casos de osteonecrosis de maxilar, se considera un fármaco seguro debido a su baja incidencia.<sup>125</sup> Lo mismo sucede con los casos de fractura atípica de fémur.

## OTROS TRATAMIENTOS PARA LA OSTEOPOROSIS

### **RANELATO DE ESTRONCIO**

Se trata de un fármaco administrado por vía oral, una vez al día, que es eficaz en la reducción de fracturas vertebrales, tanto clínicas como radiológicas.<sup>128,129</sup> Sin embargo, la aparición de reacciones cutáneas y vasculares graves, tanto arteriales como venosas, han llevado a la Agencia Europea del Medicamento a recomendar su uso solamente a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura en los que no se puedan utilizar otras alternativas terapéuticas, ni presenten antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o hipertensión arterial no controlada.

### **TERIPARATIDA**

Es el fragmento 1-34 de la PTH, que actúa mediante un mecanismo osteoformador. Tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, especialmente en columna lumbar, y aumenta los marcadores de remodelado. Ha demostrado reducir las fracturas en pacientes con osteoporosis, tanto vertebrales como no vertebrales.<sup>130,131</sup> Su uso suele realizarse durante un periodo no superior a 24 meses, obteniendo unos niveles normales de PTH en sangre previos a su inicio.

### 3. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

#### **Justificación del estudio**

El tema objeto de estudio es relevante en la práctica clínica habitual debido a que en España la derivación de los pacientes con sospecha de osteoporosis se produce, en la mayoría de los casos, sin tener bien definidos los criterios de derivación ni los profesionales implicados en el proceso.

La relación entre Atención Primaria y Atención Especializada tiene una importancia estratégica capital en este proceso de atención a pacientes crónicos, teniendo como horizonte la mejora de la salud de la población y la calidad asistencial.

Dado que la evidencia disponible sobre este tema es muy escasa, parece necesario reflexionar sobre la necesidad de actualización y mejora del acto diagnóstico-terapéutico del paciente con osteoporosis. Esto incluye buscar la imprescindible mejora de los circuitos de derivación tanto intrahospitalarios como extrahospitalarios.

La falta de indicadores de eficiencia en la mayor parte de los protocolos y guías de práctica clínica es notable y puede llevar a que el paciente con osteoporosis esté infradiagnosticado e insuficientemente tratado. El estudio de los protocolos de derivación y colaboración entre los dos niveles sanitarios en nuestro país, Atención Primaria y Especializada, permitirán impulsar cambios o nuevas estrategias de colaboración.

## **Hipótesis**

La hipótesis que nos planteamos en este estudio es que la referencia de pacientes con sospecha de osteoporosis desde la Atención Primaria a la Atención Especializada es beneficiosa para el diagnóstico, inicio del tratamiento y prevención de fracturas en esa población, concretamente del Área Sanitaria 3 de Avilés (Asturias) siguiendo un protocolo consensuado al efecto (**Anexo 1**).

## **Objetivos del estudio**

Objetivo primario:

Analizar la efectividad del protocolo de Osteoporosis para la detección de fracturas por fragilidad, para el nuevo diagnóstico de osteoporosis y para el inicio o modificación de tratamiento en la población del Área Sanitaria 3 del Principado de Asturias.

Objetivos secundarios:

- 1.- Describir las características y factores de riesgo de los pacientes incluidos en el protocolo de osteoporosis, así como conocer las actuaciones sobre el tratamiento que se realizan a raíz del protocolo: inicio, reinicio, cambio, suspensión o continuación del tratamiento.
- 2.- Valorar la capacidad del protocolo para seleccionar pacientes con osteoporosis de nuevo diagnóstico y diagnosticados previamente.

- 3.- Analizar el tipo de tratamiento empleado: antirresortivos (bisfocfonatos, denosumab) y teriparatida, su frecuencia, su retirada y el cambio a otro fármaco, así como los motivos de la decisión terapéutica.
- 4.- Evaluar la adherencia al tratamiento. De igual modo, conocer la incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados.
- 5.- Analizar los resultados densitométricos antes de ser derivados y en el primer control realizado, así como su influencia en la suspensión o cambio del tratamiento.
- 6.- Estudiar el tipo y localización de las fracturas incidentes que hayan aparecido. Evaluar la diferencia de la incidencia de fracturas osteoporóticas durante los 3 primeros años en pacientes que han iniciado tratamiento comparándolos con los que no lo recibieron.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### ***Diseño del estudio***

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo en un grupo de pacientes del Área 3 del Principado de Asturias, atendidos en Atención Primaria con sospecha de osteoporosis o con la necesidad de evaluación, a los que se aplicó el protocolo de derivación al especialista en Reumatología.

### **Pacientes**

Pacientes valorados según el protocolo de osteoporosis en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario San Agustín de Avilés (Asturias) en el periodo comprendido entre Marzo de 2014 y Noviembre de 2016. Se consideraron aquellos pacientes que habían sido derivados desde Atención Primaria, conforme a un Protocolo consensuado entre Reumatólogos y médicos de Atención Primaria del área de referencia de dicho hospital.

La selección de pacientes se hizo partiendo de los listados de consulta del Servicio de Reumatología durante ese periodo.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con sospecha o diagnóstico de osteoporosis postmenopáusica o del varón, hubiera o no recibido tratamiento previo al diagnóstico.

2) Pacientes derivados conforme al protocolo de derivación.

#### Criterio de exclusión

Pacientes que no cumplieran los criterios señalados en el protocolo consensuado para osteoporosis o en los que hubiera pérdida de datos importantes en el registro de la historia clínica.

#### **Protocolo del estudio**

Se recogieron los datos y variables de los pacientes recibidos en consultas de Reumatología entre Marzo de 2014 y Noviembre de 2016, considerándose este periodo como de inclusión. En los pacientes seleccionados en la muestra se recogieron datos de su evolución durante 3 años (**Fig. 7**).

El protocolo de derivación se adjunta en el **Anexo 1**.

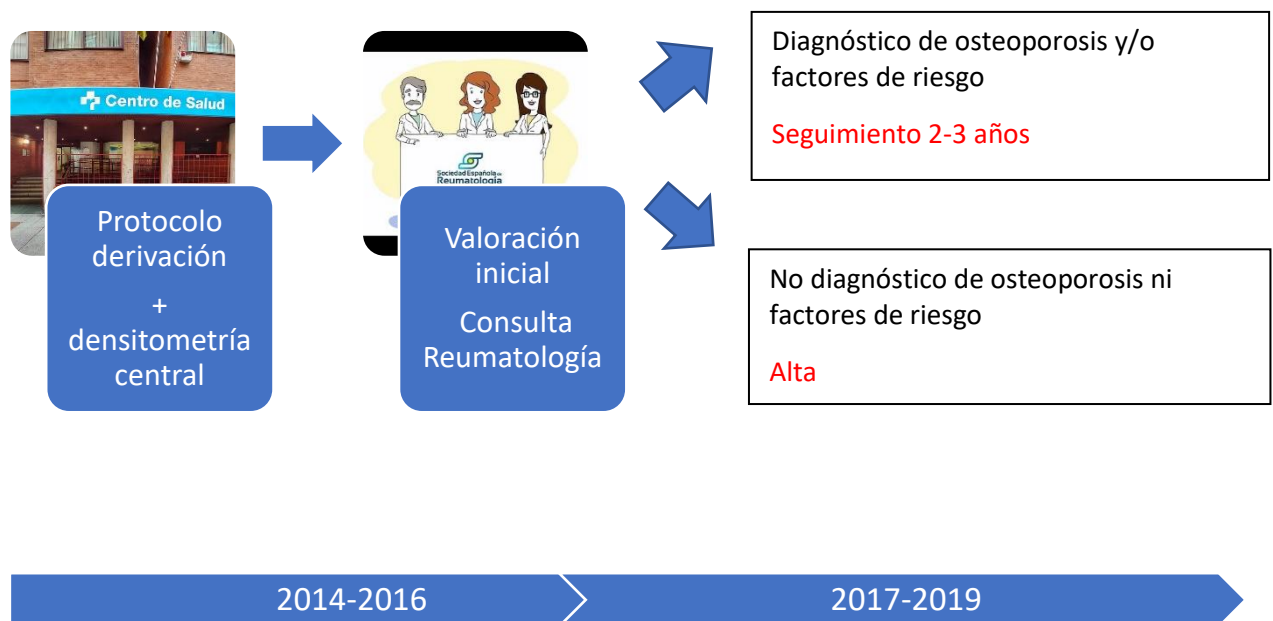


Figura 7. Protocolo consensuado AP- Reumatología

### ***Sistema de observación y registro de los datos***

Los datos fueron recogidos personalmente por el investigador, al que se le habilitó acceso temporal a la historia clínica de los pacientes objeto de estudio por parte de la Comisión de Investigación del Área Sanitaria, la Gerencia y la jefatura del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario San Agustín.

El registro de los datos se introdujo en una hoja Excel con los datos del paciente y las variables del estudio. Una vez introducidos los datos se anonimizaron para realizar el estudio de las variables.

### ***Análisis estadístico***

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable recogida, proporcionando medidas de posición tales como la media, mediana, mínimo, máximo o medidas de dispersión como la desviación típica para variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las de tipo cualitativo. Se estudiaron las diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos a través del test t de Student para muestras independientes. Las relaciones entre variables cualitativas se estudiaron con el test Chi Cuadrado de Pearson o el test de Fisher, según se cumpliera o no la hipótesis sobre frecuencias esperadas. Las variables numéricas resultado de la densitometría al protocolo y al control se estudiaron con el test t de Student para muestras relacionadas.

Se construyeron modelos de regresión logística binaria para las mujeres de la muestra, tanto univariantes como multivariantes, con el objetivo de determinar el perfil de la mujer osteoporótica.

El nivel de significación empleado fue 0.05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (“R Development Core Team”), versión 3.6.3. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

### ***Consideraciones éticas***

La Comisión de Investigación del Principado de Asturias y la Gerencia del Hospital Universitario San Agustín aprobaron la realización del estudio, con el compromiso del investigador principal de no usar los datos derivados del estudio con otros fines diferentes al desarrollo del estudio. Se adjunta documento de autorización (**Anexo 2**).

## 5. RESULTADOS

Encontramos 545 pacientes que habían sido remitidos según el protocolo. Quedaron excluidos 22 por no tener cumplimentados todos los datos del protocolo de derivación. La muestra de este estudio es de 523 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión.

### ANALISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

A continuación, se presentan los principales valores resumen para las variables edad, peso, IMC (índice de masa corporal), edad de la menarquía y edad de la menopausia, todas ellas cuantitativas (**Tabla 2**): número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mínimo, percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	523	67.21	9.61	38.00	60.00	67.00	75.00	93.00
peso	459	67.64	12.15	45.00	58.00	66.00	75.00	130.00
imc	523	27.60	4.77	18.00	24.00	27.00	30.00	51.00

	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edadmenarquia	427	13.61	1.67	10.00	12.00	14.00	15.00	19.00
edadmenopausia	479	48.47	4.96	32.00	45.00	50.00	52.00	60.00

Tabla 2. Variables peso, edad, IMC, edad de la menarquía y edad de la menopausia.

La **edad media** fue de  $67,21 \pm 9,61$  años, con un rango de 38 a 93 años. La mediana fue de 67 años, es decir, la mitad de los pacientes tenían 67 años o más.

Respecto a la variable **sexo**, se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: 487 mujeres (93.12%) y 36 varones (6.88%).

La media del **índice de masa corporal** (IMC) fue de  $27,6 \pm 4,77$  Kg/ m<sup>2</sup>, siendo el valor mínimo de 18 Kg/ m<sup>2</sup> y el valor máximo de 51 Kg/ m<sup>2</sup>. La mitad de los pacientes tenían un IMC igual o mayor de 27 Kg/ m<sup>2</sup>.

#### VARIABLES DE LA HISTORIA GINECOLOGICA DE LAS MUJERES

Se obtuvieron datos de la edad de aparición de la **menarquía** de 427 pacientes, con una media de  $13,61 \pm 1,67$  años, siendo el valor mínimo 10 años, la mediana 14 años, y el valor máximo 19 años. No se encontraron datos de esta variable en 60 pacientes, esto es, en el 12,32% de todas las mujeres.

Sobre la edad de aparición de la **menopausia** se obtuvieron datos de 479 pacientes con una media de  $48,47 \pm 4,96$  años. La paciente más joven la presentó con 32 años, y la más mayor con 60. La mediana fue de 50 años, es decir, la mitad de ellas tuvieron la menopausia con 50 o más años. No se encontraron datos de esta variable en 8 mujeres (1,64% de todas las mujeres).

Se estudió el número de pacientes que tuvieron menos de 30 **años fértiles**, resultando 487 casos registrados. Tuvieron menos de 30 años fértiles 88 pacientes (18.07%), mientras que el 81,93% sí tuvieron al menos 30 años de periodo fértil.

## OTRAS VARIABLES DE LA MUESTRA DE VARONES Y MUJERES

### Hábitos tóxicos

	n	si	no
Tabaco	523	118 (22,6%)	405 (77,4%)
Alcohol en exceso <sup>(1)</sup>	523	32 (6,1%)	491 (93,9%)
Café	515	228 (44,3%)	287 (55,7%)

(1) Se entiende como ingesta de alcohol la cantidad de 3 o más Unidades de Bebida Estándar (UBE) al día.

### Otros hábitos

	n	si	no
Ejercicio físico moderado	522	242 (46,4%)	280 (53,6%)
Ingesta de lácteos diaria	523	374 (71,5%)	149 (28,5%)

### Fármacos

	n	si	no
Esteroides <sup>(1) (2)</sup>	523	35 (6,7%)	488 (93,3 %)
>1 Sedante <sup>(3)</sup>	523	62 (11,9%)	461 (82,1%)
>4 fármacos <sup>(4)</sup>	523	109 (20,8%)	414 (79,1%)
>9 fármacos <sup>(4)</sup>	523	11 (2,1%)	512 (97,9%)
IBP	523	130 (24,9%)	393 (75,1%)
Anticomiciales	523	8 (1,5%)	515 (98,5%)

(1) Se entiende como toma de al menos 5 mg de prednisona o equivalentes durante al menos 3 meses.

(2) Se observó que, de ellos, 34 pacientes (6,5 %) había recibido corticoides de forma ocasional, aunque frecuente, en el contexto de agudizaciones fundamentalmente de enfermedades pulmonares o reumatológicas.

(3) Fármacos depresores del sistema nervioso central: benzodiazepinas, neurolépticos u otros.

(4) Polifarmacia: número de fármacos en la receta electrónica del paciente en el momento del estudio

## Comorbilidades

	n	si	no
AF fractura (1)	523	133 (25,3%)	390 (74,7%)
AP fractura (2)	523	144 (27,5%)	379 (72,5%)
Insuficiencia renal	523	6 (1,2%)	517 (98,8%)
DM tipo 1	523	1 (0,2%)	522 (99,8%)
DM tipo 2	523	30 (5,7%)	493 (94,3%)
Síndrome malabsortivo	523	7 (1,3%)	516 (98,7%)
Artritis reumatoide	523	4 (0,8%)	519 (99,2%)
Artropatía psoriásica	523	1 (0,2%)	522 (99,8%)
Espondilitis anquilopoyética	523	0 (0%)	523 (100%)

(1) Se recogieron los antecedentes de fractura por fragilidad de cualquier localización en los padres, a pesar de que el factor de riesgo más estudiado en la literatura es la fractura de cadera parental, fundamentalmente en la madre.

(2) Antecedentes personales de alguna fractura por fragilidad, entendiéndose como tales las de cadera, vertebrales, húmero o radio distal, desencadenadas por un mecanismo de bajo impacto. De estos pacientes con fractura previa, 9 de ellos (6,25%) habían presentado fractura de cadera, 54 pacientes (37,5%) fracturas de radio distal, 80 pacientes (55,6%) una o más fracturas vertebrales y 8 pacientes (5,6%) de húmero. Hubo algunos de ellos que presentaban más de un tipo diferente de fractura entre sus antecedentes.

## TRATAMIENTO ANTIOSTEOPORÓTICO PREVIO

Habían recibido en el pasado algún tratamiento para la osteoporosis 171 pacientes (32,7%), obteniéndose datos del tiempo que habían sido tratados sobre 167 de estos pacientes, y siendo la media de  $58,2 \pm 37,9$  meses de tratamiento acumulado. La mediana de meses de tratamiento fue 60, y el valor máximo 156.

La mayoría de los pacientes que habían recibido tratamiento previo, lo hicieron con bisfosfonatos (83%), siendo de mayor a menor frecuencia los más pautados alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato. Otro 4,1% de los pacientes habían recibido en el pasado denosumab, mientras que el mismo porcentaje recibió teriparatida. Un 8,8% había recibido otro tratamiento, entre los que destacan por orden de frecuencia ranelato de estroncio, raloxifeno, calcitonina y bazedoxifeno.

## MOMENTO DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

En su historia clínica constaba el diagnóstico de osteoporosis previo en 141 pacientes (27%). En ellos, el motivo más frecuente del diagnóstico fue la densitometría (52%), seguido de fracturas no vertebrales (51,8%) y vertebrales (34,8%), pudiendo coexistir dichos supuestos. En 32 pacientes (22,7%) no estaba claro el motivo del diagnóstico previo de osteoporosis.

Se emplearon las denominadas “vacaciones terapéuticas” en 39 pacientes (7,5%), se tuvieron en cuenta los resultados densitométricos para iniciar las vacaciones en 25 pacientes (64,1%). Se obtuvieron datos de su duración de 32 pacientes, siendo la media  $27 \pm 17,7$  meses y la mediana 24 meses (**Tabla 3**). Dichas vacaciones terapéuticas fueron indicadas por Reumatología.

	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
mesesvacaciones	32	27.00	17.67	6.00	12.00	24.00	36.00	96.00

Tabla 3. Vacaciones terapéuticas

## INTERVENCIÓN TRAS LA VALORACIÓN EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

De los 523 pacientes con criterios de inclusión, se llevó a cabo alguna intervención sobre el tratamiento en 283 de ellos (54,1%). Estas intervenciones o actuaciones (**Fig. 8**) las dividiremos en *positivas* (nuevos inicios, continuaciones, reinicios y cambios del tratamiento) y *negativas* (suspensión del tratamiento). Dichos términos no tienen un significado bueno o malo, sino que indican que tras el protocolo los pacientes tenían

pautado un tratamiento para la osteoporosis (*actuación positiva*) o bien que no lo tenían pautado al haberse retirado debido al protocolo (*actuación negativa*) (**Tabla 5**).

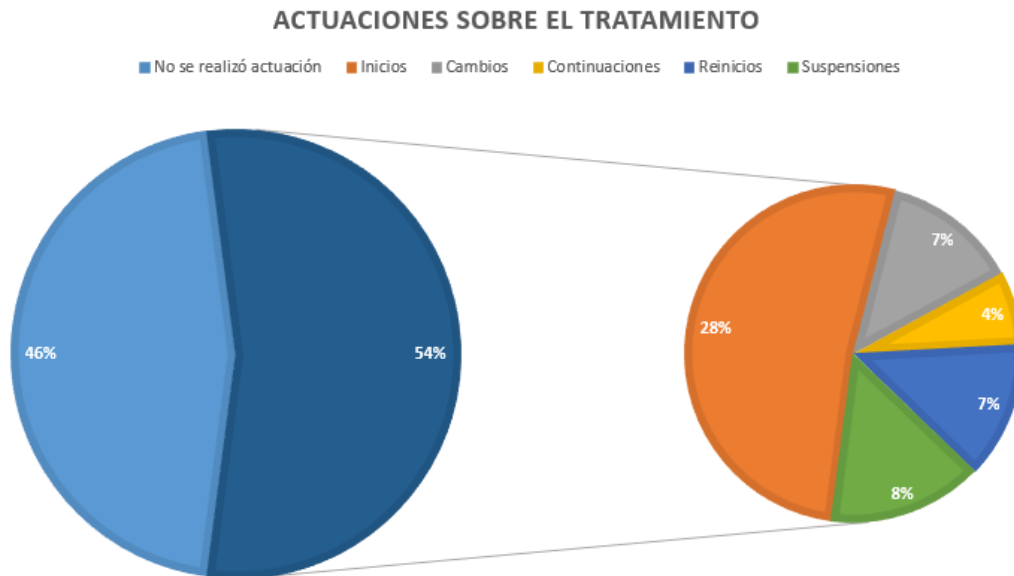


Figura 8. Actuaciones sobre el tratamiento

### ***Actuaciones positivas***

Se llevó a cabo una *actuación positiva* sobre 241 pacientes (46,1%): a 147 pacientes (28,1%) se les inició por primera vez un fármaco, a 37 (7,1 %) se les cambió el que ya tomaban, a 37 (7,1%) se les reinició un tratamiento para osteoporosis, y a 20 (3,8%) se les continuó el mismo tratamiento que tomaban. Estas actuaciones tuvieron como resultado que el paciente saliera de la consulta con un tratamiento activo tras haber sido revisado el caso.

Los datos que justificaron la *actuación positiva* fueron de mayor a menor frecuencia los siguientes: una osteoporosis densitométrica detectada a raíz del protocolo (163

pacientes, 67,6%), la nueva detección de una fractura por fragilidad reciente o de tiempo indeterminado (91 pacientes, 37,8%), y detectar osteopenia y alto riesgo de fractura (40 pacientes, 16,6%). Cabe reseñar que se podían dar varios de estos motivos simultáneamente en el mismo paciente.

En relación a las fracturas detectadas, la más frecuentemente detectada fue la vertebral (50 casos, 54,3%), seguida de la de radio distal (31 casos, 33,7%), cadera (7 casos, 7,6%) y otras localizaciones (21 casos, 22,8 %), teniendo en cuenta que en algunos pacientes se evidenciaron varias fracturas de distinta localización.

Las fracturas se detectaron indiferentemente en Atención Primaria – por lo general radio distal, húmero, vertebrales- o bien en Atención Especializada, como por ejemplo de cadera por Traumatología, o vertebral radiológica por Reumatología.

Los fármacos más frecuentemente empleados en las *actuaciones positivas* fueron los bisfosfonatos (130 pacientes, el 53,9%). Dentro de este grupo farmacológico destaca por orden de frecuencia el uso de alendronato (111 pacientes), seguido del ibandronato (15 pacientes) y el risedronato (4 pacientes). El segundo fármaco más empleado fue el denosumab, que se indicó en 65 pacientes (27%). Otros fármacos prescritos fueron: bazedoxifeno en 40 pacientes (16,6%), teriparatida en 4 pacientes (1,7%) y ranelato de estroncio en 2 pacientes (0,8%).

En 189 de los pacientes (78,4%) sobre los que se realizó una *actuación positiva* se registró en la siguiente consulta una buena adherencia terapéutica.

Durante el seguimiento en consultas se realizó un cambio en el tratamiento pautado inicialmente en 75 pacientes (31,1%); el más frecuente fue la suspensión del tratamiento en 39 pacientes, seguido por orden de frecuencia de cambio a denosumab

en 17 pacientes, cambio a otro bisfosfonato (6 pacientes), cambio a bazedoxifeno (5 pacientes) o cambio a teriparatida (2 pacientes).

El motivo de la modificación terapéutica no quedó recogido muchas veces en la historia clínica, pero en 27 de los 75 pacientes (36%) se registró que fue por efectos secundarios del fármaco y en 3 pacientes (4%) lo motivó la aparición de una fractura por fragilidad a pesar del tratamiento previamente pautado.

Se señalaron otras causas del cambio realizado, siendo entre estas la más frecuente un motivo desconocido, deterioro funcional del paciente, una mejoría o empeoramiento de los valores de DMO, problemas económicos, edad avanzada, insuficiencia renal o neoplasia activa.

La *actuación positiva* más frecuente fue el inicio de un fármaco para la osteoporosis en pacientes que nunca habían recibido un tratamiento previo, lo que se realizó en 147 pacientes (28,1%).

Los reinicios de un tratamiento para la osteoporosis fueron 37 (7,1%), y el fármaco más frecuentemente utilizado en pacientes que ya habían tomado previamente algún tratamiento para la osteoporosis (y que ya no lo tomaban al llegar a consulta) fue el denosumab (17 pacientes), seguido de los bifosfonatos (13 pacientes), el bazedoxifeno (6 pacientes) y la teriparatida en 1 sólo paciente.

Otras *actuaciones positivas* fueron los cambios a otro tratamiento, realizados en 37 pacientes (7,1%), mientras que en 20 pacientes (3,8%) se continuó con el mismo tratamiento que tomaban previamente.

### **Actuaciones negativas**

De los pacientes incluidos en el estudio, se suspendió el tratamiento a consecuencia del protocolo (*actuación negativa*) en 42 pacientes (8%), y se retiró el diagnóstico de osteoporosis en 21 de ellos, el 4 % de los pacientes remitidos. La causa más habitual de la suspensión del tratamiento (**Tabla 4**) fue el resultado densitométrico no osteoporótico (40 pacientes, 95,2%), seguido de superar el tiempo máximo recomendado del fármaco (23 pacientes, 54,8%), la falta de indicación (21 pacientes, 50%) y la edad avanzada o la mala situación funcional (7 pacientes, 16,7%). Otros motivos fueron la alerta sanitaria y la mala adherencia terapéutica (1 paciente cada uno, 2,4%). Se podían asociar varios de estos motivos simultáneamente en el mismo paciente.

<b>Causas de la suspensión del tratamiento</b>	<b>n=42</b>
Resultados densitométricos	40 (95,2%)
Sobrepasar tiempo máximo recomendado	23 (54,8%)
Falta de indicación	21 (50%)
Edad avanzada o mala situación funcional	7 (16,7%)
Alerta sanitaria	1 (2,4%)
Mala adherencia terapéutica	1 (2,4%)

Tabla 4. Causas de la suspensión del tratamiento debido al protocolo

Actuación sobre el tratamiento	Tipo de actuación	Subtipo de actuación
Si 283 (54%)	Positiva 241 (46%)	Inicio 147 (28%)
		Cambio 37 (7%)
		Continuación 20 (4%)
		Reinicio 37 (7%)
	Negativa 42 (8%)	Suspensión 42 (8%)
No 240 (46%)		

Tabla 5. Actuaciones sobre el tratamiento: tipo, subtipo y frecuencias registradas.

Se registraron datos analíticos de algunos de los pacientes incluidos en el protocolo, según se dispuso de ellos en la historia clínica, como los niveles de vitamina D, calcemia, fosfatemia y PTH), antes y después del protocolo, como se observa en las **tablas 6,7,8 y 9** (es destacable que una parte importante de los datos, fundamentalmente valores analíticos, no se pudieron recoger al no constar en la historia clínica).

## Vitamina D

	Antes del protocolo	Después del protocolo
Niveles en sangre de 25(OH) vit.D < 30 ng/ml	127 (57,5%; n=221)	8 (8,8%; n=83)
Tratamiento activo con vit. D oral (n=523)	206 (39,4%)	432 (82,6%)

Tabla 6. Niveles de vitamina D y frecuencia de pacientes con tratamiento activo antes y después del protocolo

## Calcio

	Antes del protocolo	Después del protocolo
Calcemia alterada	6 (2,8%; n=215)	1 (1,2%; n= 84)
Tratamiento con calcio oral (n=523)	99 (18,9%)	222 (42,4%)

Tabla 7. Calcemia y frecuencia observada de pacientes tratados con sales de calcio antes y después del protocolo.

## Fósforo

	Antes del protocolo	Después del protocolo
Fosfatemia alterada	6 (2,8%; n=213)	1 (1,2%; n=84)

Tabla 8. Fosfatemia alterada, antes y después del protocolo

## PTH

	Antes del protocolo	Después del protocolo
Hiperparatiroidismo	27 (14,6%; n=213)	8 (9,5%; n=84)

Tabla 9. Hiperparatiroidismo antes y después del protocolo

Se comprobó la existencia de hiperparatiroidismo en 22 pacientes, en su mayor parte (81,5%) secundario a un déficit de vitamina D. Solo en 7 pacientes (26%) se trataba de un hiperparatiroidismo primario confirmado en la siguiente consulta de Reumatología y en 1 paciente (3,7%) se consideró secundario a insuficiencia renal, combinándose varios mecanismos del hiperparatiroidismo en algunos pacientes. Hubo una gran cantidad de pacientes sin datos de esta variable pues no se solicitó de forma rutinaria en muchos de ellos.

## RESULTADOS DENSITOMÉTRICOS

Se realizó densitometría a los 523 pacientes incluidos en el estudio durante el protocolo (densitometría inicial), repitiéndose antes de los 3 años a 81 de ellos (densitometría de control). En la **Tabla 10** se exponen los resultados densitométricos tanto para columna lumbar como para cadera total:

	n	Media	D. Típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
Columna lumbar inicial	523	-1,55	1,44	-5,30	-2,60	-1,70	-0,70	3,90
Cadera total inicial	523	-1,05	1,01	-3,80	-1,70	-1,10	-0,40	2,40
Columna lumbar seguimiento	81	-1,98	1,04	-4,00	-2,60	-2,10	-1,50	1,80
Cadera total seguimiento	81	-1,41	0,69	-2,80	-1,90	-1,40	-1,10	0,80

Tabla 10. Resultados de la densitometría central, inicial y de seguimiento

La media de los resultados densitométricos (medidos en T-score) para columna lumbar en la densitometría inicial fue de  $-1,55 \pm 1,44$  DE, con un valor mínimo de  $-5,30$  DE, una mediana de  $-1,7$  DE y un valor máximo de  $3,9$  DE, mientras que para cadera total la media fue de  $-1,05 \pm 1,01$  DE, con un valor mínimo de  $-3,80$  DE, una mediana de  $-1,10$  DE y un valor máximo de  $2,40$  DE.

Se recomendó realizar una segunda densitometría de seguimiento en el plazo de 3 años a 280 pacientes (53,5% de los pacientes remitidos), pero se repitió solo en 81 de ellos (28,93%) en el plazo recomendado. Otros 87 pacientes (31,07%) tenían una cita planificada en los siguientes meses para repetir la densitometría. Por tanto, 3 años tras su primera prueba, quedaban otros 112 pacientes (40%) que aún no tenían realizada o programada la segunda densitometría recomendada.

De los 81 pacientes reevaluados, 58 habían presentado una mejoría densitométrica (71,6%) mientras que 23 pacientes (28,4%) habían presentado un empeoramiento.

#### MOMENTO DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

De los pacientes incluidos en el estudio, 281 (53,8%) tenían osteoporosis. De ellos, a 140 pacientes (26,8%) se les diagnosticó como consecuencia del protocolo mientras que otros 141 pacientes (27%) ya estaban diagnosticados anteriormente (**Fig. 9**).

Momento del diagnóstico de osteoporosis



Figura 9. Momento diagnóstico de osteoporosis

Respecto a la causa o mecanismo principal de la osteoporosis, 225 eran osteoporosis posmenopáusicas mientras que en 56 pacientes había otra entidad como principal causante de la osteoporosis (osteoporosis secundaria).

Las osteoporosis secundarias se dividieron en relacionadas con tratamiento prolongado con esteroides (26 pacientes, 46,4%), hiperparatiroidismo (27 pacientes, 48,2%), hipertiroidismo activo (2 pacientes, 3,6%) y osteoporosis del varón (11 pacientes, 19,6%). Es destacable que en algunos pacientes pueden coexistir varios de estos factores de riesgo, al igual que asociarse también a osteoporosis posmenopáusica u osteoporosis senil, siendo su mecanismo multifactorial en la práctica clínica en muchos casos (**Fig. 10**).

## FRACTURAS INCIDENTES DURANTE EL SEGUIMIENTO

Los pacientes que no recibieron tratamiento en los 3 primeros años tras la primera valoración del protocolo fueron 282 (53,9%). El motivo de no haberse iniciado tratamiento fue la ausencia de osteoporosis densitométrica (T-score > -2,5 DE), no presentar osteopenia y alto riesgo de fractura, o bien presentar una situación funcional deteriorada que hiciera que, tras valorar riesgo-beneficio, se descartara indicar tratamiento. En estos pacientes sin tratamiento aparecieron fracturas por fragilidad en estos 3 primeros años en 17 pacientes, de las cuales 5 fueron vertebrales, 2 de cadera, 2 de radio distal (fractura de Colles) y 8 fueron en otras localizaciones. Como consecuencia de estas fracturas, se inició tratamiento para la osteoporosis en 2 de estos 17 pacientes, siendo en ambos casos los bisfosfonatos el tratamiento empleado.

En los 241 pacientes en los que se realizó alguna actuación positiva sobre el tratamiento, se detectaron 16 pacientes con fracturas durante el seguimiento de los 3 años posteriores, de las cuales 2 fueron de cadera, 5 vertebrales, 2 en radio distal y 7 en otra localización. La mayoría (14 de las 16) produjeron incapacidad. Es destacable que en 5 de estos 16 pacientes se reevaluó precozmente el tratamiento y la situación clínica en la consulta antes de la siguiente revisión prevista.

## EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

No se detectaron casos de fractura atípica de fémur, conjuntivitis o artritis, mientras que sí se detectaron 2 casos de osteonecrosis del maxilar, 7 casos de efectos adversos gastrointestinales leves, y otros 6 casos de otros efectos secundarios (mialgias, parestesias, gingivitis, edema palpebral, inflamación local en el punto de inyección, mareo).

## DETECCIÓN DE FRACTURAS

De los pacientes remitidos según el protocolo, 187 (35,8%) tenían una radiografía dorsolumbar con anterioridad a su inclusión en el protocolo, aumentando este número hasta 367 pacientes (70,2%) que tenían una reciente realizada disponible para ser valorada en la primera consulta de Reumatología. Únicamente 56 (10,7%) repitieron la radiografía dorsolumbar tras el protocolo.

Los pacientes que tenían fracturas previas o recientes fueron 149 pacientes (28,5%). De ellos, los pacientes que presentaban una fractura previa conocida eran 76 (14,5% del total) de acuerdo a su historia clínica. Otros 73 pacientes (14%) sin fracturas previas presentaron una nueva fractura.

Como consecuencia del protocolo, se detectó una fractura no conocida (reciente o de tiempo indeterminado) en 88 de los 523 pacientes estudiados, lo que supone un 16,8% del total de pacientes estudiados (**Fig.11**).

Por tanto, hubo 15 pacientes que habían presentado una fractura por fragilidad en el pasado, y en los que se detectó otra fractura (nueva o reciente) durante el protocolo.

Tras el protocolo, se detectaron 34 nuevas fracturas, lo que supone el 6,5% de los pacientes estudiados.

**Causas secundarias de osteoporosis**

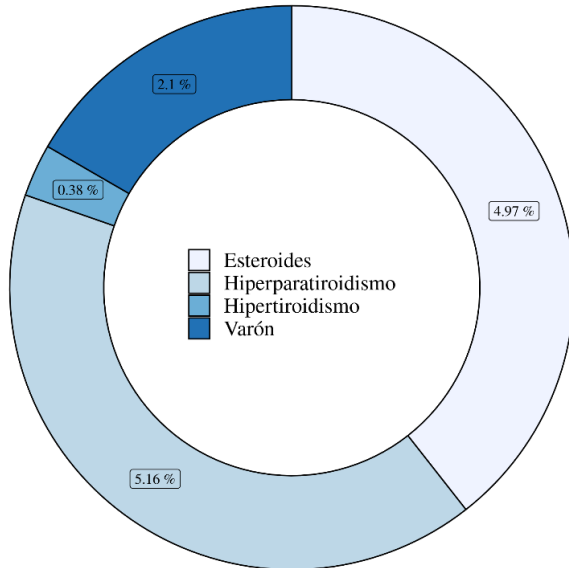


Figura 10. Causas de osteoporosis secundaria

**Detección fractura nueva o reciente**

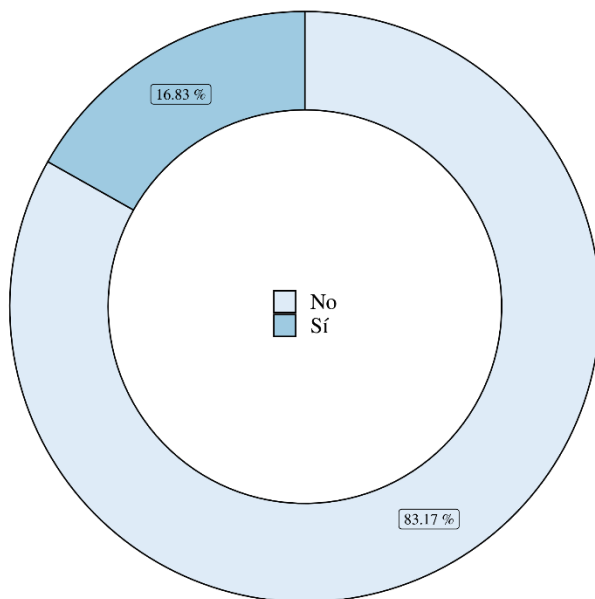


Figura 11. Detección de fractura nueva o reciente no conocida previamente

## ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Se estudian a continuación para los posibles factores de riesgo recogidos, su posible relación y diferencias según se presente o no osteoporosis.

Referente a la edad y al IMC, se observan sus principales medidas de dispersión en un grupo sin osteoporosis y otro con osteoporosis establecida (**Tabla 11**).

	No osteoporosis	Si osteoporosis	p-valor
Edad	63,97 ± 9,37	70 ± 8,92	<0.001
IMC	28,52 ± 4,96	26,80 ± 4,46	<0.001

Tabla 11. Análisis de la edad y del IMC en relación con presentar o no osteoporosis.

Es destacable que tanto la media como la mediana de la edad son más de 6 años mayores en el grupo con osteoporosis, de forma estadísticamente significativa.

En cuanto al IMC se aprecian diferencias estadísticamente significativas al comparar el IMC, siendo en el grupo de osteoporosis menor (26,80 ± 4,46) que en el que no presenta osteoporosis (28,52 ± 4,96).

En **Tabla 12** se analizan los años fértiles y un resumen de sus principales valores estudiados en el grupo sin y con osteoporosis.

Existe asociación estadísticamente significativa entre haber tenido menos de 30 años fértiles y padecer osteoporosis (**Fig.12**).

		No osteoporosis	Sí osteoporosis	p-valor
Años fértiles	<30 años	30 (34,09%)	58 (65,91%)	0.026
	>30 años	188 (47,12%)	211 (52,88%)	

Tabla 12. Análisis del total de años fértiles en relación con presentar o no osteoporosis.

Se estudiaron las edades de aparición de menarquía y menopausia en relación a osteoporosis en la mujer, estando las principales medidas de dispersión de ambas variables recogidas en la **Tabla 13**.

	No osteoporosis	osteoporosis	p-valor
Edad menarquía	13,39 ± 1,57	13,78 ± 1,73	0.014
Edad menopausia	49,12 ± 4,95	47,95 ± 4,91	0.01

Tabla 13. Análisis de la edad de la menarquía y menopausia en relación con presentar osteoporosis o no.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambas variables, siendo la edad de aparición de la menarquía superior y la edad de la menopausia menor en el grupo de pacientes con osteoporosis, respecto al grupo sin osteoporosis.

Se analizó la posible relación entre número de gestaciones y presentar osteoporosis de cualquier causa, pero no se comprobó que existiera asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.25) (**Tabla 14**).

		Osteoporosis no	Osteoporosis si	p-valor
Número de gestaciones	0	10(34,48%)	19(62,52%)	0.25
	1	52(50%)	52(50%)	
	2	95(46,80%)	108(53,20%)	
	3 o más	60(40%)	90(60%)	

Tabla 14. Análisis de número de gestaciones en relación con presentar o no osteoporosis.

En la **Tabla 15** se hace referencia a algunos factores de riesgo como ser fumador, la ingesta enólica excesiva de más de 3 UBE diarias y a la ingesta diaria de café, obteniéndose mediante el test Chi Cuadrado de Pearson que no existe asociación entre ellos y presentar osteoporosis de cualquier causa.

		No osteoporosis	Si osteoporosis	p-valor
Fumador	no	182(44,94%)	223(55,6%)	0.257
	si	60(50,85%)	58(49,15%)	
Ingesta enólica	no	224(45,62%)	267(54,38%)	0.243
	si	18(56,25%)	14(43,75%)	
Ingesta de café	no	132(45,99%)	155(54,01%)	0.832
	si	107(46,93%)	121(53,07%)	

Tabla 15. Análisis de hábitos tóxicos en relación con presentar o no osteoporosis.

Tampoco se observó asociación entre presentar osteoporosis de cualquier causa y las variables siguientes expresadas en la **Tabla 16**: realizar ejercicio físico moderado, ingesta de lácteos al menos moderada y toma de esteroides a dosis altas (5 o más mg al día de prednisona, durante 3 o más meses), según el test Chi Cuadrado de Pearson.

		No osteoporosis	Si osteoporosis	p- valor
Ejercicio moderado	no	125(44,64)	155(55,36%)	0.397
	si	117(48,35%)	125(51,65%)	
Ingesta lácteos	no	72(48,32%)	77(51,68%)	0.553
	si	170(45,45%)	204(54,55%)	
Toma crónica de corticoides	no	212(46,70%)	242(56,30%)	0.822
	ocasional	14(41,18%)	20(58,82%)	
	si	16(45,71%)	19(54,29%)	

Tabla 16. Análisis de realizar ejercicio físico moderado, ingesta adecuada de lácteos y toma crónica significativa de esteroides, en relación con presentar o no osteoporosis.

Respecto a los antecedentes familiares de fractura osteoporótica mayor (según definición de FRAX®) (**Fig. 13, Tabla 17**), no se obtuvo asociación con presentar o no osteoporosis de cualquier causa, mediante el test Chi Cuadrado de Pearson para dicho análisis. No obstante, el factor de riesgo más establecido y estudiado en la literatura es el antecedente parental de fractura de cadera.

		No osteoporosis	Si osteoporosis	p-valor
Antecedentes familiares	no	173(44,36%)	217(55,64%)	0.133
	si	69(51,88%)	64(48,12%)	

Tabla 17. Antecedentes familiares de fractura osteoporótica mayor en relación con presentar o no osteoporosis.

Respecto a los antecedentes personales de fractura osteoporótica y su relación con presentar o no osteoporosis de cualquier causa (**Tabla 18, Fig. 14**), se observa que entre los que sí tienen AP de fractura existe un % significativamente mayor de osteoporosis (95,83%) que entre los que no tenían AP de fractura (37,63%) (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor<0.001).

		No osteoporosis	Si osteoporosis	p-valor
Antecedentes personales	no	236 (62,27%)	143(37,63%)	p<0.001
	si	6(4,17%)	138(95,83%)	

Tabla 18. Análisis de los antecedentes personales de fractura osteoporótica en relación con presentar o no osteoporosis.

Respecto a la polifarmacia, se observó de forma significativa que los que toman de forma crónica más de 4 fármacos tienen porcentualmente más osteoporosis (64,2%) que los que toman un menor número de fármacos (51,1%) (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor<0.014) (**Tabla 19, Fig.15**).

		Osteoporosis no	Osteoporosis si	p-valor
>4 fármacos	no	202(48,91%)	211(51,09%)	0.014
	si	39(35,78%)	70(64,22%)	

Tabla 19. Toma crónica de más de 4 fármacos en relación con presentar o no osteoporosis.

Se completó el análisis bivariante con una serie de variables, pero estos resultados no permitieron establecer la existencia de asociación estadísticamente significativa con presentar osteoporosis de cualquier causa. Se detallan en la **Tabla 20**.

		Osteoporosis no	Osteoporosis si	p-valor
Insuficiencia renal	no	239(46,23%)	2,78(53,77%)	1
	si	3(50%)	3(50%)	
Diabetes mellitus tipo 1	no	242(46,36%)	280(53,64%)	1
	si	0(0%)	1(100%)	
Diabetes mellitus tipo 2	no	229(46,45%)	264(53,55%)	0.74
	si	13(43,33%)	17(56,67%)	

Síndrome malabsortivo	no	239(46,32%)	277(53,68%)	1
	si	3(42,86%)	4(57,14%)	
Artritis reumatoide	no	241(46,44%)	278(53,56%)	0.628
	si	1(25%)	3(75%)	
Artropatía psoriásica	no	242(46,36%)	280(53,64%)	1
	si	0(0%)	1(100%)	
>2 depresores SNC	no	217(47,07%)	244(52,93%)	0.317
	si	25(40,32%)	37(59,68%)	
>9 fármacos	no	240 (46,88%)	272(53,12%)	0.1135
	si	2(18,18%)	9(81,82%)	
IBP	no	186(47,33%)	207(52,67%)	0.399
	si	56(43,08%)	74(56,92%)	
Fármacos anticomiciales	no	238(46,21%)	277(53,79%)	1
	si	4(50%)	4(50%)	

Tabla 20. Análisis de otras variables y su relación con presentar o no osteoporosis.

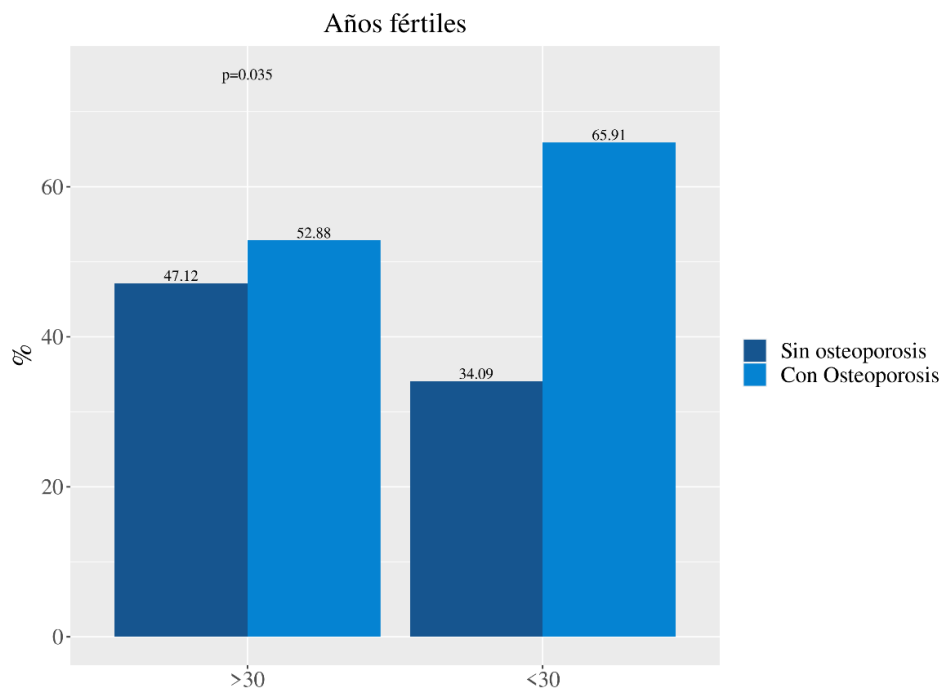


Figura 12. Número de años fértiles en relación con presentar o no osteoporosis.

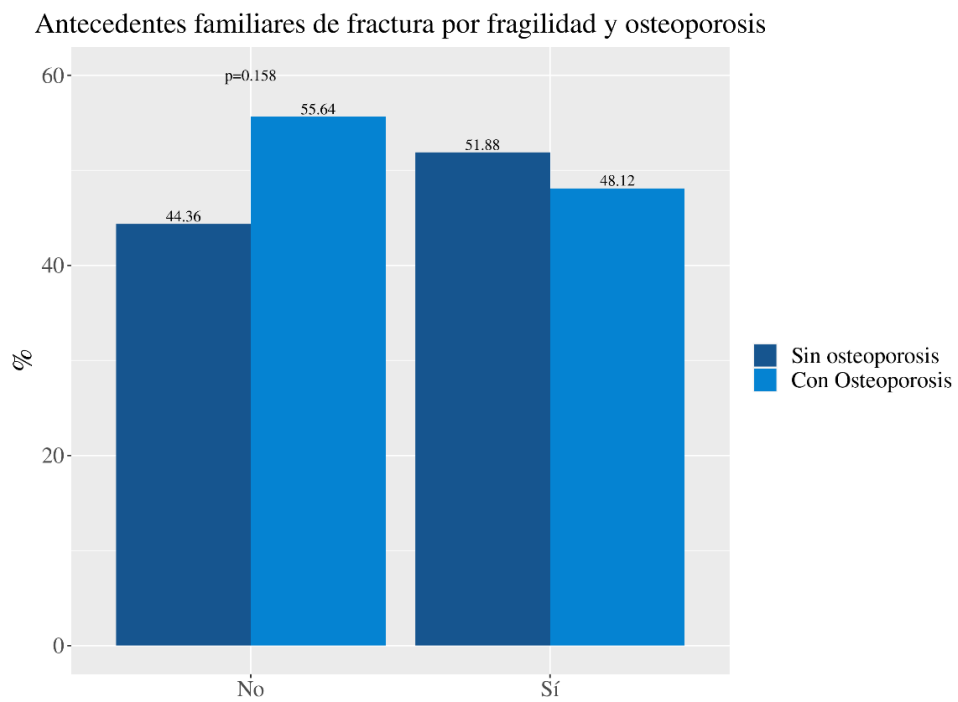


Figura 13. Antecedentes familiares de fractura por fragilidad en relación con presentar o no osteoporosis.

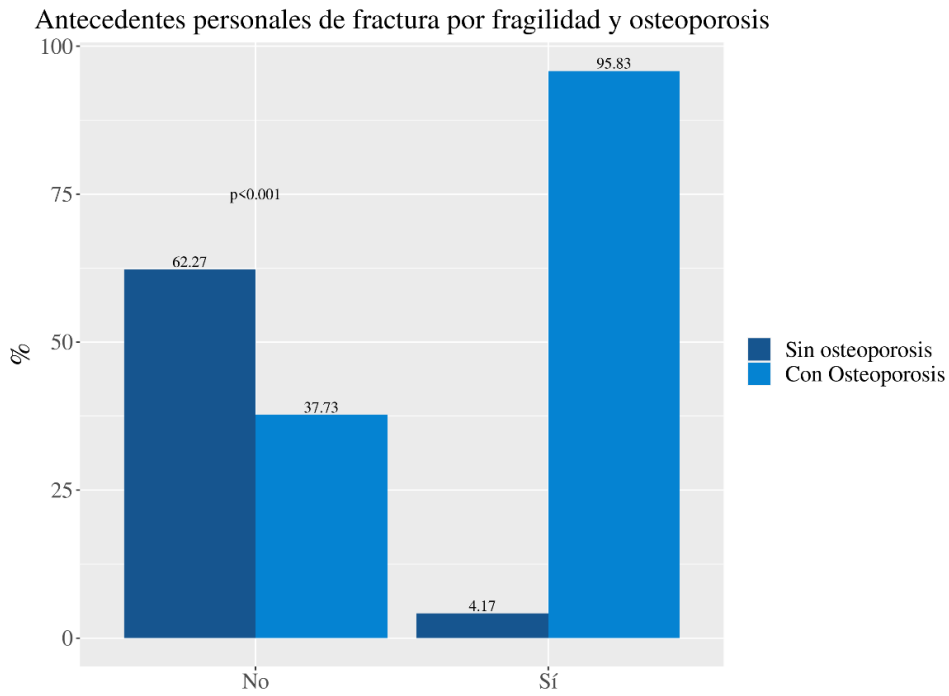


Figura 14. Antecedentes personales de fractura por fragilidad y osteoporosis

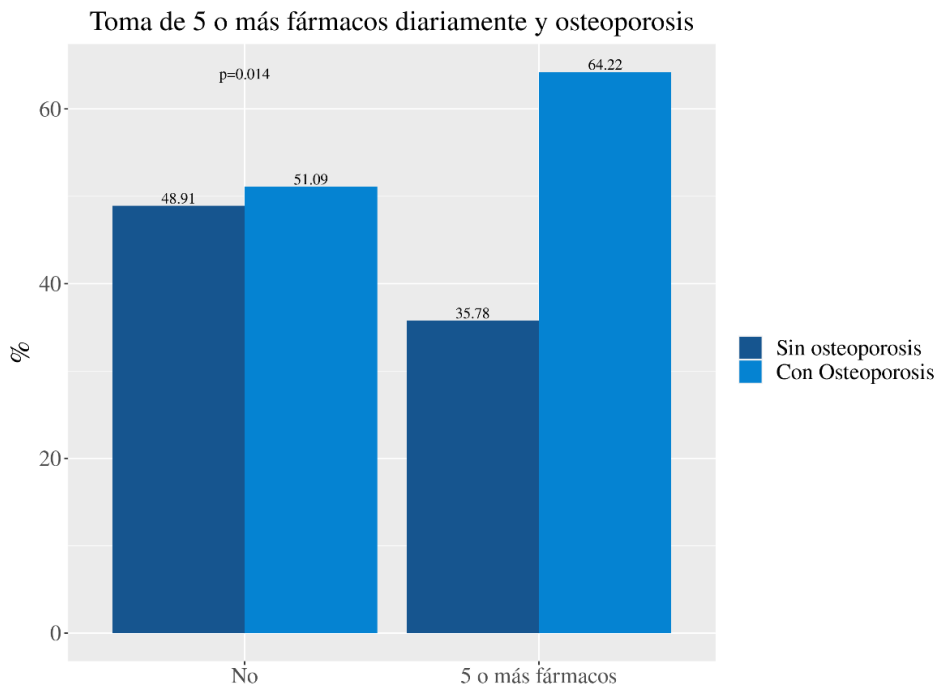


Figura 15. Toma de 5 o más fármacos a diario y osteoporosis.

## INCIDENCIA DE NUEVAS FRACTURAS Y RELACIÓN CON RECIBIR O NO TRATAMIENTO

Se realizó un análisis de los pacientes que han presentado una fractura osteoporótica en los tres años siguientes a ser vistos por primera vez en la consulta, subdividiendo a los pacientes en tratados y en no tratados. Excepto un caso, el resto ocurrieron todas en mujeres. Se observó que el número de pacientes con fractura entre los tratados (16) era similar al de los no tratados (17), con un tamaño de muestra comparable en ambos grupos (n=241 en tratados; n= 282 en no tratados).

Valoramos en cada uno de los grupos cuál era su riesgo de fractura. Para ello utilizamos la herramienta *FRAX*<sup>®</sup>, encontrando que el riesgo de fractura era mayor en el grupo de pacientes con tratamiento (**Tabla 21**). Los pacientes no tratados, como era de esperar, tenían un riesgo menor y probablemente fue la causa de la decisión de no tratar.

	TRATADOS (n=241)	NO TRATADOS (n=282)
Fracturas	16 (6,64%)	17 (6,03%)
FRAX <sup>®</sup> fracturas “ <i>major</i> ”	15%	10%
FRAX <sup>®</sup> fracturas cadera	5%	2,5%

Tabla 21. Fracturas observadas en el grupo de pacientes tratados y no tratados. Riesgo de fractura en dichos grupos estimado mediante la herramienta *FRAX*<sup>®</sup> para fracturas “*major*” (vertebral, radio distal, húmero y cadera) por un lado, y para fractura de cadera por otro lado.

Independientemente de si presentaron o no fracturas, el riesgo absoluto de fracturas a 10 años estimado por FRAX<sup>®</sup> en el grupo de pacientes tratados fue de 17% (FRAX<sup>®</sup> para fracturas “*major*”) y 4,9% (FRAX<sup>®</sup> para fractura de cadera), mientras que en el grupo de pacientes no tratados fue de 8,8% (FRAX<sup>®</sup> para fracturas “*major*”) y 1,1% (FRAX<sup>®</sup> para fractura de cadera).

A pesar del mayor riesgo de fractura que tenía el grupo de pacientes tratados, la tasa de fractura es similar en los pacientes tratados y no tratados. Esto parece indicar una posible disminución del riesgo de fracturas en un grupo con riesgo esperado más elevado, siempre hablando en términos FRAX<sup>®</sup>. Este efecto lo interpretamos como consecuencia del tratamiento recibido.

## MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN MUJERES

**Ante la existencia de variables exclusivas de mujeres, se plantea la construcción de un modelo para cada sexo. Al sólo contar con 36 varones, se descarta para este subgrupo** y se trata de conocer el perfil de las mujeres con osteoporosis, a través de un modelo de regresión (**Tabla 22**). El modelo de regresión es logística binaria dado el carácter dicotómico de la variable osteoporosis que actuará como variable dependiente. Se consideran como variables predictoras los factores de riesgo recogidos y se construyen para cada una de ellas modelos de regresión logística univariante, proporcionando los “odds ratio” (OR) junto con su intervalo de confianza al 95% y la significación del test de Wald. A continuación, se plantea un modelo multivariante a partir de las variables que alcanzan una significación no superior a 0.20 en el paso anterior. A partir de los resultados de este modelo multivariante se concluye que la edad es un factor de riesgo (a más edad mayor probabilidad de osteoporosis), mientras que

el IMC actuaría como factor protector (a menos IMC mayor probabilidad de osteoporosis) al igual que la edad de la menopausia, aunque ésta no alcanza el nivel de significación 0.05, pero está muy cercano ( $p=0.062$ ).

Osteoporosis		No	Si	OR univariante	OR multivariante
edad	Mean (SD)	64.1 (9.3)	70.1 (8.9)	1.07 (1.05-1.10, $p<0.001$ )	1.05 (1.02-1.09, $p=0.001$ )
imc	Mean (SD)	28.6 (5.1)	26.8 (4.5)	0.92 (0.89-0.96, $p<0.001$ )	0.86 (0.81-0.91, $p<0.001$ )
edadmenopausia	Mean (SD)	49.1 (5.0)	48.0 (4.9)	0.95 (0.92-0.99, $p=0.011$ )	0.93 (0.86-1.00, $p=0.062$ )
edadmenarquia	Mean (SD)	13.4 (1.6)	13.8 (1.7)	1.16 (1.03-1.30, $p=0.015$ )	1.02 (0.88-1.19, $p=0.760$ )
fumador	No	170 (43.7)	219 (56.3)	-	-
	Si	48 (49.0)	50 (51.0)	0.81 (0.52-1.26, $p=0.348$ )	-
bebedor	No	210 (44.6)	261 (55.4)	-	-
	Si	8 (50.0)	8 (50.0)	0.80 (0.29-2.22, $p=0.669$ )	-
cafediarario	No	120 (44.9)	147 (55.1)	-	-
	Si	95 (44.8)	117 (55.2)	1.01 (0.70-1.45, $p=0.977$ )	-
ejfisicomoderado	No	111 (42.5)	150 (57.5)	-	-
	Si	107 (47.6)	118 (52.4)	0.82 (0.57-1.17, $p=0.267$ )	-
lacteosdiaria	No	60 (45.1)	73 (54.9)	-	-
	Si	158 (44.6)	196 (55.4)	1.02 (0.68-1.52, $p=0.924$ )	-
ttodosisaltas					
esteroides	No	195 (45.3)	235 (54.7)	-	-
	ocasional	11 (37.9)	18 (62.1)	1.36 (0.63-3.03, $p=0.438$ )	-
	Si	12 (42.9)	16 (57.1)	1.11 (0.51-2.45, $p=0.797$ )	-
affracturafragilidad	No	156 (43.0)	207 (57.0)	-	-
	Si	62 (50.0)	62 (50.0)	0.75 (0.50-1.13, $p=0.175$ )	-
menos30anhos					
fertiles	No	188 (47.1)	211 (52.9)	-	-
	Si	30 (34.1)	58 (65.9)	1.72 (1.07-2.82, $p=0.027$ )	0.69 (0.27-1.74, $p=0.432$ )
ngestaciones2	0	10 (34.5)	19 (65.5)	-	-
	1	52 (50.0)	52 (50.0)	0.53 (0.22-1.22, $p=0.142$ )	-
	2	95 (46.8)	108 (53.2)	0.60 (0.26-1.32, $p=0.216$ )	-
	3omás	60 (40.0)	90 (60.0)	0.79 (0.33-1.78, $p=0.578$ )	-
insufirenal	No	215 (44.7)	266 (55.3)	-	-
	Si	3 (50.0)	3 (50.0)	0.81 (0.15-4.41, $p=0.796$ )	-
dmtipo2	No	206 (44.7)	255 (55.3)	-	-
	Si	12 (46.2)	14 (53.8)	0.94 (0.43-2.12, $p=0.884$ )	-
sindromemal					
abortivo	No	216 (44.8)	266 (55.2)	-	-
	Si	2 (40.0)	3 (60.0)	1.22 (0.20-9.31, $p=0.830$ )	-
artritisreuma	No	217 (44.9)	266 (55.1)	-	-
	Si	1 (25.0)	3 (75.0)	2.45 (0.31-49.67, $p=0.440$ )	-
toma2omas	No	196 (45.6)	234 (54.4)	-	-
	Si	22 (38.6)	35 (61.4)	1.33 (0.76-2.38, $p=0.320$ )	-
toma5omas	No	182 (47.2)	204 (52.8)	-	-
	Si	35 (35.0)	65 (65.0)	1.66 (1.06-2.64, $p=0.030$ )	1.15 (0.60-2.21, $p=0.669$ )
toma10omas	No	33 (36.3)	58 (63.7)	-	-
	Si	2 (22.2)	7 (77.8)	1.99 (0.45-13.89, $p=0.407$ )	-
toma1BP	No	166 (45.4)	200 (54.6)	-	-
	Si	52 (43.0)	69 (57.0)	1.10 (0.73-1.67, $p=0.648$ )	-
anticomiciales	No	215 (44.7)	266 (55.3)	-	-
	Si	3 (50.0)	3 (50.0)	0.81 (0.15-4.41, $p=0.796$ )	-

Tabla 22: Regresión logística para riesgo de osteoporosis en la mujer.

## MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA RIESGO DE FRACTURA EN MUJERES

En relación al riesgo de fractura a 3 años (el tiempo de seguimiento de los pacientes), se realiza un modelo de regresión logística binaria (**Tabla 23**) considerando los factores de riesgo recogidos, **excluyendo el sexo ya que sólo hay un caso de hombre con fractura** y considerando que la variable 30 años o más fértiles hace referencia únicamente a las mujeres. Se consideró la variable “toma crónica de esteroides” como dicotómica (No/Sí) en lugar de No/Sí/Ocasional, uniendo “Ocasional” y “Sí” para conseguir un mayor número de casos.

En las tablas figuran las variables predictoras consideradas para estudiar la fractura a 3 años, mostrando los “odds ratio” (OR) del modelo univariante planteado, y por último el del modelo multivariante, junto con su intervalo de confianza al 95% y el p-valor asociado. A raíz del modelo multivariante, se concluye que solo la edad, la realización de ejercicio físico moderado, y el haber tenido 30 años o menos fértiles influyen de forma significativa sobre la aparición de fracturas en los 3 años siguientes, siendo el ejercicio un factor protector y los otros dos (edad y periodo fértil menor de 30 años) factores de riesgo que incrementarían el riesgo de fractura.

fractura 3 años		No	Sí	OR univariante	OR multivariante
cambiotrasprotocolo	No	240 (93.4)	17 (6.6)	-	-
	Si	214 (93.4)	15 (6.6)	0.99 (0.48-2.03, p=0.977)	0.86 (0.37-1.94, p=0.713)
edad	Mean (SD)	67.1 (9.5)	72.0 (8.8)	1.06 (1.02-1.10, p=0.006)	1.06 (1.01-1.11, p=0.018)
imc	Mean (SD)	27.5 (4.8)	28.6 (5.1)	1.04 (0.97-1.12, p=0.217)	1.02 (0.94-1.09, p=0.665)
fumador	No	360 (92.8)	28 (7.2)	-	-
	Si	94 (95.9)	4 (4.1)	0.55 (0.16-1.44, p=0.270)	0.69 (0.19-1.99, p=0.527)
ejerciciofisico moderado	No	237 (90.8)	24 (9.2)	-	-
	Si	217 (96.4)	8 (3.6)	0.36 (0.15-0.79, p=0.016)	0.40 (0.16-0.90, p=0.035)
menos30anhosfertiles	No	378 (94.7)	21 (5.3)	-	-
	Si	76 (87.4)	11 (12.6)	2.61 (1.17-5.53, p=0.015)	3.08 (1.33-6.87, p=0.007)
osteoporosissec	No	414 (93.7)	28 (6.3)	-	-
	Si	40 (90.9)	4 (9.1)	1.48 (0.42-4.01, p=0.485)	1.36 (0.30-5.10, p=0.666)
afracturafragilidad	No	338 (93.4)	24 (6.6)	-	-
	Si	116 (93.5)	8 (6.5)	0.97 (0.40-2.14, p=0.945)	1.57 (0.61-3.78, p=0.324)
esteroides	No	402 (93.5)	28 (6.5)	-	-
	Si	52 (92.9)	4 (7.1)	1.10 (0.32-2.96, p=0.858)	0.87 (0.20-2.95, p=0.835)
apfracturafragilidad	No	326 (93.7)	22 (6.3)	-	-
	Si	128 (92.8)	10 (7.2)	1.16 (0.51-2.45, p=0.711)	0.70 (0.26-1.75, p=0.449)

Tabla 23: Regresión logística para riesgo de fractura en osteoporosis en la mujer

## 6. DISCUSIÓN

En este estudio observacional longitudinal retrospectivo hemos analizado el resultado de la aplicación de un protocolo de derivación a la Atención Especializada, de pacientes con sospecha de osteoporosis en un área de salud asturiana durante el periodo comprendido entre marzo de 2014 y noviembre de 2016. Para ver los resultados se valoró en cada paciente la evolución durante 3 años.

La muestra ha sido de 523 pacientes. En su mayoría, como era de esperar, mujeres. Sorprende el porcentaje extremadamente bajo de varones, lo que parece indicar que la sospecha clínica de osteoporosis del varón esté sesgada (solo un 6,9% de toda la muestra) y sólo se diagnostique en las formas secundarias y más graves.

Entre los hábitos de salud de esta población eran poco frecuentes los hábitos tóxicos. Algo más del 25% habían tenido algún tipo de fractura, entre la que destaca por su frecuencia la fractura vertebral. Se objetiva una escasa presencia de comorbilidades. La impresión es que esta población es una muestra de los pacientes que acuden a las consultas de Atención Primaria. Probablemente las formas más graves de osteoporosis, tanto con numerosas fracturas como con enfermedades graves, no utilicen este tipo de derivación.

Interesante es que un tercio de estos pacientes habían recibido previamente tratamiento para la osteoporosis. Y en la mayor parte se ajustaban a lo señalado en las guías de práctica clínica ya que eran los bisfosfonatos orales los más usados. En algunos de estos pacientes se indicó una suspensión temporal del tratamiento.

Tras la derivación y valoración por el Servicio de Reumatología se diagnosticó por primera vez a cerca de un 25% de los pacientes, y se inició o modificó el tratamiento en casi un 50%, lo que parece ser un reflejo de la utilidad del protocolo empleado ya que sin el mismo se hubiera dejado sin adecuar la medicación y, por tanto, se hubiera

mantenido un riesgo de fractura incrementado en una proporción importante de estos pacientes.

El protocolo de derivación no incluía un protocolo terapéutico. En el Servicio de Reumatología se propuso el tratamiento de acuerdo con la práctica clínica individual de cada médico, por lo que no podemos extraer conclusiones sobre las indicaciones específicas de cada fármaco.

Uno de los datos interesantes sobre la utilidad del protocolo de derivación fue la suspensión del tratamiento en pacientes que lo habían iniciado sin clara indicación del mismo, bien fuera por los valores densitométricos no osteoporóticos o por la situación clínica del paciente.

Igualmente, el protocolo permitió corregir los niveles insuficientes de vitamina D de más del 50% de los pacientes, algunos de ellos con hiperparatiroidismo secundario, alcanzando la normalización de los niveles en más del 80% de los pacientes, si bien la determinación de vitamina D no fue seguida adecuadamente ya que faltaba en un número importante de pacientes.

Uno de los problemas aún no resueltos es cuándo debe repetirse la densitometría para la valoración evolutiva de la DMO. Muchas guías indican que no debe hacerse antes de los dos primeros años, salvo que existan factores que precisen un plazo más corto. En el Servicio de Reumatología, por lo general se recomendó hacer un seguimiento densitométrico a los 3 años, pero solo se les pudo realizar a menos del 30% de los programados. Los problemas de recursos y de organización asistencial, han influido en este escaso cumplimiento de la programación diagnóstica.

La adherencia al tratamiento fue por lo general buena, mientras que la incidencia de efectos adversos fue escasa, siendo éstos leves, lo que reafirma la idea de la seguridad ya conocida de estos fármacos.

Es llamativa la cada vez más frecuente polifarmacia, con más de 1 de cada 5 pacientes estudiados con ingesta de al menos 5 fármacos a diario. En este sentido, es reseñable que 1 de cada 10 tomaban al menos dos fármacos con acción depresora del sistema nervioso central, lo que debe ser tenido en cuenta según las guías de práctica clínica pues estos pacientes tienen mayor riesgo de caídas y fracturas.

En torno a una cuarta parte de los pacientes estudiados tenían antecedentes familiares de fractura, habiéndose estudiado estos últimos sin clasificar los resultados por localización o parentesco, aún a sabiendas de que el factor de riesgo reconocido en la literatura científica es el referido a los padres con fractura de cadera.

Se detectó una fractura no conocida previamente en 1 de cada 6 pacientes remitidos, pudiendo adecuarse el tratamiento y mejorando probablemente el pronóstico de estos pacientes.

Durante el seguimiento de 3 años se detectó una tasa de fractura similar en los pacientes tratados y en los no tratados, lo que nos sugiere tras ayudarnos de la herramienta FRAX<sup>®</sup> que el riesgo de fractura se redujo en el grupo de los tratados como consecuencia probablemente del tratamiento. No obstante, el número de casos es pequeño para sacar conclusiones firmes al respecto.

Para valorar el perfil de riesgo de osteoporosis y fractura de estos pacientes, hemos realizado un análisis bivariante en que se observa que los pacientes con osteoporosis tienen más edad y menos IMC que los no osteoporóticos. Estos datos coinciden con lo observado en la mayor parte de los estudios epidemiológicos.

Entre las mujeres, la osteoporosis era más frecuente entre las que tenían menos años fértiles, principalmente a expensas de una menopausia más temprana. El mayor tiempo de mantenimiento de función ovárica se traduce en una mayor masa ósea.

Igualmente, los antecedentes personales de fractura osteoporótica en cualquier localización y la toma crónica de al menos 5 fármacos se asociaron de forma estadísticamente significativa con presentar osteoporosis.

Con el objetivo de evitar el sesgo debido a ser una enfermedad con mayor prevalencia en mujeres, se realizó un análisis multivariante exclusivo para ellas centrado en el riesgo de fractura, que mostró que el ejercicio físico diario es un factor protector y la mayor edad y un periodo fértil menor de 30 años son factores de riesgo que incrementarían el riesgo de fractura. También se realizó otro modelo logístico para mujeres con el objetivo de valorar los factores de riesgo de osteoporosis, que mostró que la mayor edad es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, y que un IMC elevado actúa como factor protector. Todo ello concuerda con los resultados de los estudios epidemiológicos.

Nuestro estudio adolece de algunas debilidades entre las que cabe destacar el diseño del estudio, ya que se trata de un estudio retrospectivo no intervencionista realizado en vida real, escapándose datos de pacientes a nuestro control.

También la muestra, puesto que haría falta un mayor número de pacientes y un diseño prospectivo para dar mayor consistencia a la comparación de las fracturas observadas durante el seguimiento en el grupo de pacientes tratados y no tratados.

Pero consideramos que nuestro estudio aporta datos interesantes y destacamos como fortalezas el hecho de que es un estudio observacional realizado en vida real sobre un tema que implica a los pacientes desde Atención Primaria y desde Atención Especializada.

Al ser un tema poco explorado en la literatura científica, es necesaria una aproximación en la vida real a un protocolo de derivación que implica importantes cambios en la práctica clínica.

Creemos que hay que proponer algunos aspectos de mejora del protocolo, entre los que sugerimos:

- Priorizar el seguimiento estrecho clínico y densitométrico en los pacientes con mayor riesgo de fractura en los plazos establecidos.
- Incidir en la búsqueda de osteoporosis secundarias, fundamentalmente a nivel clínico y analítico.
- Profundizar en la comunicación entre Atención Primaria y Atención Especializada, favoreciendo la remisión temprana a la consulta especializada y la implicación en el diagnóstico por parte de otros especialistas como los de Traumatología, Ginecología o Medicina Interna.
- Clarificar los criterios de remisión a la consulta de Reumatología y, por tanto, de inclusión en el protocolo.

## 7. CONCLUSIONES

### PRIMERA

En este estudio se confirman los beneficios de la estandarización mediante un Protocolo consensuado de la derivación desde Atención Primaria de pacientes con sospecha o diagnóstico establecido de osteoporosis y que se traduce en una modificación del diagnóstico y tratamiento en cerca del 50% de los pacientes y en la detección de fracturas no conocidas previamente en un sexto de los pacientes remitidos. En un gran porcentaje de pacientes se han hecho nuevos diagnósticos, inicios o modificaciones del tratamiento, así como corrección de diagnósticos previos inadecuados.

### SEGUNDA

Los pacientes con osteoporosis tienen mayor edad, un IMC más bajo y toman más fármacos de forma habitual. Además, el riesgo de fractura en las mujeres disminuye con la realización de ejercicio físico de forma regular y si tienen más de 30 años fértiles.

### TERCERA

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes fue diagnosticada de osteoporosis por primera vez y el mismo número ya tenía el diagnóstico previamente.

### CUARTA

La adherencia al tratamiento fue buena durante el seguimiento de la mayoría de los pacientes, mientras que los efectos adversos secundarios al tratamiento fueron escasos y, por lo general, leves.

### QUINTA

La densitometría de seguimiento permite conocer la evolución y en cierto modo la respuesta al tratamiento y mostró una mejoría respecto a la inicial en dos terceras partes de los pacientes tratados, influyendo dichos resultados en la actitud terapéutica.

## SEXTA

La localización de la fractura por fragilidad más frecuentemente encontrada durante el protocolo fue la vertebral. La tasa de fracturas durante el seguimiento fue similar en el grupo que recibió tratamiento y en el que no. Ello a pesar de que el riesgo de fractura era mucho mayor en el grupo que fue tratado, por lo que es probable la influencia de la terapéutica en este resultado.

## SÉPTIMA

Los protocolos de derivación parecen ser un arma estratégica muy poderosa para conseguir la coordinación entre Atención Primaria y Especializada con indudables beneficios para el paciente. Sin embargo, en el caso concreto de este protocolo hemos observado problemas de sesgo en su aplicación a los pacientes en Atención Primaria y deficiencias en su aplicación. Por ello consideramos que para conseguir una mayor eficiencia deberían ser evaluados periódicamente para corregir sus deficiencias, estableciendo fechas concretas de revisión e introducir indicadores específicos que permitan analizar sus resultados de forma más objetiva y conseguir una mayor coordinación entre los niveles asistenciales que se encargan del tratamiento de la osteoporosis.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*.2001;285(6):785–95.
2. Del Pino J. Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico. *Rev Osteoporos Metab Miner*.2010;2(Supl 4):15–20.
3. Pérez JL. Osteoporosis. In: Grupo CTO, Sociedad Española de Medicina Interna, editores. *Práctica clínica en Medicina Interna*. 1st ed. Madrid: CTO editorial;2016. p.533–53.
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *PubMed* [Internet]. [Consultado 5 Jul 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7941614/>
5. Fischer S, Kapinos K, Mulcahy A, Pinto L, Hayden O, Barron R. Estimating the long-term functional burden of osteoporosis-related fractures. *Osteoporos Int*.2017;28(10):2843-2851.
6. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*.2006.17(12):1726-33.
7. 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. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*.2013;8:136.
8. Gómez C, Fábregas MD. Fractura osteoporótica. En: Bustabad S. Grupo de trabajo del proyecto EPISER2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología;2018. p.135–48.

9. Weilbaecher KN, Guise TA, Mccauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):411–25.
10. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*.2010;21(1):53-60.
11. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, de Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*.2007;18:1033–46.
12. Camacho PM, Petak SM, Binkley N. Clinical practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2020 Update. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. *Endocri Pract*.2020;26:1-46.
13. González J, del Pino J, Olmos JM, Nogués X. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Actualización 2014. *Rev Clin Esp*.2015;215(9):515-526.
14. Ferrer A, Estrada MD, Borràs A, Espallargues M. Bone densitometry measurement and osteoporosis monitoring guide for the assessment of risk fracture. *Med Clin*.2009;132(11): 428-36.
15. Binkley N, Bilezikian JP, Kender DL, Leib ES, Lewiecki EM, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom*.2006;9(1):4–14.

16. Brown JP, Josse RG. The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ.2002;167(Supl. 10):S1-34.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Mccloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int.2008;19:385-97.
18. Tebé Cordoní C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Espallargues M. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. J Clin Densitom.2013;16(2):231-7.
19. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. Bone.2012;50(1):373-7.
20. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. BMC Musculoskelet Disord.2012;13:204.
21. Naranjo A, Díaz P, Aguado MP, Arboleya L, Casado E, Casteñeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Reumatol Clin. 2019; 15(4):188-210.
22. Hansen LB. Bridging the gap between evidence and practice in osteoporosis. Am J Health Syst Pharm. 2008;65:297.
23. Weiss TW, Siris ES, Barrett-Connor E, Miller PD, McHorney CA. Osteoporosis practice patterns in 2006 among primary care physicians participating in the NORA study. Osteoporos Int. 2007;18: 1473–80.

24. Del Pino J, Blanch J, Lizan L, Marín N. Patient with fracture due to postmenopausal osteoporosis in Spain: medical care pathway. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2012;4:27–35.
25. Del Pino-Montes J, Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MC, Canals L, et al. Expert consensus on the management of the patients with postmenopausal osteoporosis in the Spanish healthcare system. *Adv Ther.* 2016;33(4):658-69.
26. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, National Osteoporosis Foundation, et al. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.
27. O’Malley AS, Reschovsky JD. Referral and consultation communication between primary care and specialist physicians: finding common ground. *Arch Intern Med.* 2011;171:56–65.
28. Liss DT, Chubak J, Anderson ML, Saunders KW, Tuzzio L, Reid RJ. Patient-reported care coordination: associations with primary care continuity and specialty care use. *Ann Fam Med.* 2011;9:323–9.
29. Orcel P, Funck-Brentano T. Medical management following an osteoporotic fracture. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97:860–9.
30. Skedros JG. The orthopaedic surgeon’s role in diagnosing and treating patients with osteoporotic fractures: satnding discharge orders may be the solution for timely medical care. *Osteoporos Int* 2004;15:405-410.
31. McKercher HG, Crilly RG, Kloseck M. Osteoporosis management in long-term care. Survey of Ontario physicians. *Can Fam Phys.* 2000;46:2228–35.
32. Dreinhöfer KE, Anderson M, Féron J-M, Herrera A, Hube R, Johnell O, et al. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int.* 2005;16:44–53.

33. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med.*2006;354:669-683.
34. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.*2010;26(5):1193-201.
35. Avenell A, Mak JC. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4): CD000227.
36. Abrahamsen B, Masud T, Avenell A, Anderson F, Meyer HE, Cooper C, et al. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.*2010;340:b5463.
37. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess.*2007;158:1-235.
38. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.*2007;92(4):1415-23.
39. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol.*2018;178(4):D13-D25.
40. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA.*2002;288(3):321-33.

41. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women's health initiative randomized trial. *JAMA*.2003;290(13):1729-38.
42. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*.1999;282(7):637-45.
43. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs Jr RW, Sarkar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone*.2003;33(3):293-300.
44. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*.2002;87(8):3609-17.
45. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int*.2006;17(2):313-6.
46. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*.2005;20(9):1514–24.
47. Duggan S, McKeage K. Bazedoxifene: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs*.2011;71:2193-2212.
48. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with

osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012;23:351–63.

49. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2008;23:525–35.
50. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23(4):524-8.
51. Russell RGR. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367-401.
52. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:209-57.
53. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Disphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science.* 1969;165(3899):1262-4.
54. Fleisch HA. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 5th. Ed. New York: Academic Press; 2000.
55. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest.* 1970;1:12–8.
56. Schibler D, Russell RG, Fleisch H. Inhibition by pyrophosphate of aortic calcification induced by vitamin D3 in rats. *Clin Sci.* 1968;35(2):363-72.

57. Fleisch H, Maerki J, Russell RG. Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis. *Proc Soc Exp Biol Med.*1966;122(2):317–20.
58. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD003376.
59. Olmos JM, Gonzalez-Macias J. Action mechanism of the bisphosphonates. *Med Clin Monogr.*2008;9(7):22–7.
60. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733–59.
61. Fleisch H. Bisphosphonates: Pharmacology. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:261–2.
62. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone.* 2006;38(5):628–36.
63. Henneman ZJ, Nancollas GH, Ebtino FH, Russell RGR, Phipps RJ. Bisphosphonates binding affinity as assessed by inhibition of carbonated apatite dissolution in vitro. *J Biomed Mater Res A.*2008;85(4):993-1000.
64. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.*2006;38(5):617–27.
65. Green JR, Muller K, Jalgi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonates compound. *J Bone Miner Res.*1994;9:745-51

66. Coxon FP, Thompson K, Rogers MJ. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol.*2006;6(3):307–12.
67. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes ED, Masarachia PJ, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.*1999;96:133–8.
68. Dunford JE, Rogers MJ, Ebetino FH, Phipps R, Coxon FP. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res.*2006;21(5):684–94.
69. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including RAS. *J Bone Miner Res.*1998;13(4):581–9.
70. van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun.*1999;264(1):108–11.
71. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano).*2000;12(1):1-12.
72. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone 3rd G, Tschnitzer TJ, WAatts NB, Adami S, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.*2002;17(11):1988-96.

73. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, Davie MW, de Villiers TJ, Wu M, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol.*2003;101(4):711-21.
74. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.*2008;23(1):CD001155.
75. Hayes KN, Brown KA, Cheung AM, Kim SA, Juurlink DN, Cadarette SM. Comparative fracture risk during osteoporosis drug holidays after long-term risedronate versus alendronate therapy. *Ann Intern Med [Internet].*2022.[Consultado 22 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-2512>
76. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu Mei, et al. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.*2004;89(10):4879-85.
77. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, GilChrist NL, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.*2000;85(4):1492-7.
78. Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD, Luckey MM, Kaur A, Meng L, et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int.*2004;15(6):483-8.
79. Bell NH, Bilezikian JP, Bone 3rd HG, Kaur A, Maragoto A, Santora AC, et al. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.*2002;87(6):2792-7.

80. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S, Ongphipphadhanakul B, Sae-tung S, Rajatanavin R. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.*2003;21(6):421-7.
81. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora A, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res.*2004;19(8):1259-69.
82. Cryer B, Miller P, Petruschke RA, Chen E, Geba GP, Papp AE. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther.*2005;21(5):599-607.
83. Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, et al. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.*2004;20(5):699-705.
84. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.*2002;71(2):103-11.
85. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.*2004;20(5):757-64.

86. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone*.2008;42(1):36-42.
87. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91.
88. Leung JY, Ho AYY, Ip TP, Lee G, Kung AWC. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone*.2005;36(2):358-64.
89. Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J, et al. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int*.2000;11(7):615-20.
90. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*.2002;23(4):517-23.
91. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Ettinger MP, Mulder H, Josse RG, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:262-70.
92. Chesnut 3rd CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*2004.19(8):1241-9.

93. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.*2005;20(8):1315-22.
94. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanaukaite D, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.*2012;23(6):1747-56.
95. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis.*2003;62(10):969-75.
96. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.*2005;21(3):391-401.
97. Reginster J-Y, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;90(9):5018-24.
98. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Bonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.*2007;356(18):1809-22.
99. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.*2007;357:1799-1809.
100. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.*2002;346(9):653-61.

101. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.*2007;356(18):1809-22.
102. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA.*2010;304(6):657-63.
103. Nguyen DM, Schwartz J, Richardson P, El-Serag HB. Oral bisphosphonate prescriptions and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.*2010;55(12):3404-7.
104. Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, Bone HG, Liberman UA, Papapoulos S, et al. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int.*2012;23(1):233-45.
105. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Ai-Cia A, Sing C. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord.*2009;10:113.
106. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.*2009;32(3):219-28.
107. Bhuriya R, Singh M, Molnar J, Arora R, Khosla S. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.*2010;142(3):213-7.
108. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, Solomon DH. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.*2010;12(1):R30.
109. Rhee CW, Lee J, Oh S, Choi NK, Park BJ. Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis. *Osteoporos Int.*2012;23(1):247-54.

110. Sharma A, Einstein AJ, Vallakati A, Arbab-Zadeh A, Walker MD, Mukherjee D, et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol.*2014;113(11):1815-21.
111. Miller PD: The kidney and bisphosphonates. *Bone.*2011;49(1):77-81.
112. Vouri SM, Alvarez CA, Blaszczyk AT. Effects of oral bisphosphonate therapy on serum calcium in elderly veterans with poor kidney function. *Am J Geriatr Pharmacother.*2012;10:178-84.
113. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.*2011;142(11):1243-51.
114. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.*2014;29(1):1-23.
115. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.*2009;361(8):756-65.
116. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.*2013;24(1):227-35.
117. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.*2008;93(6):2149-57.

118. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski 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.
119. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.*2015;26(12):2773-83.
120. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.*2008;43(2):222-9.
121. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res.*2007;22(12):1832-41.
122. 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.
123. Silva-Fernandez L, Rosario MP, Martinez-Lopez JA, Carmona L, Loza E. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin.*2013;9(1):42-52.
124. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride J, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.*2011;41(2):178-86.

125. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.*2015;30(1):3-23.
126. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab.*2017;102(2):354-358.
127. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.*2020;179(1):153-159.
128. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.*2004;350(5):459-68.
129. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;90(5):2816-22.
130. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.*2001;344(19):1434-41.
131. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.*2012;66(2):199-209.

## 9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1. PROTOCOLO DE REMISION DEL PACIENTE CON  
OSTEOPOROSIS DEL AREA SANITARIA 3 DEL PRINCIPADO DE  
ASTURIAS

9.2. ANEXO 2. DOCUMENTO DE AUTORIZACIÓN AL INVESTIGADOR  
PRINCIPAL POR PARTE DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL  
PRINCIPADO DE ASTURIAS Y DE LA GERENCIA DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN AGUSTÍN