

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

## Título:

Ensayo clínico aleatorizado para evaluar cinco tratamientos para la prevención secundaria de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis.

## Alumno:

Fernández Sánchez, José Rogelio

## Tutor:

López Pineda, Adriana

**Master Universitario de Investigación en Atención Primaria**

**Curso: 2017-2018**

**TITULO:**

Ensayo clínico aleatorizado para evaluar cinco tratamientos para la prevención secundaria de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis

**Formulación de pregunta PICO**

P: mujeres que han presentado fractura vertebral osteoporótica

I: administración de distintos tratamientos farmacológicos para la osteoporosis, para evitar nuevas fracturas osteoporóticas

C: comparación entre los distintos tratamientos farmacológicos

O: nueva fractura osteoporótica

**Tipo de Estudio a realizar**

Se considera un diseño para una pregunta PICO sobre tratamiento, aunque también podría considerarse una pregunta sobre prevención. En ambas lo ideal sería un ECA.



## 1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

En mujeres osteoporóticas el riesgo de fractura vertebral por fragilidad aumenta de forma lineal a partir de los 60 años (1). En España la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años se sitúa en torno al 26%, y en mayores de 70 años llega a ser del 24% en cadera y 40% en columna lumbar (2). La prevalencia de fractura vertebral por fragilidad es del 21,4% en mujeres mayores de 64 años (3). La incidencia más elevada de fractura vertebral se sitúa en los 73-75 años, cadera 80-85 años y distal de radio 65-67 años (4,5).

Un reciente estudio en 27 países europeos estima que hay 22 millones de mujeres con osteoporosis que ocasiona 3,5 millones de nuevas fracturas anuales (520.000 vertebrales) y suponen un coste estimado de 37.000 millones de euros (6). Las fracturas vertebrales osteoporóticas se asocian con una morbilidad y mortalidad significativa, así como con un gasto en servicios sociales y de salud importante (7,8). Además, en mujeres con antecedente de fractura vertebral osteoporótica existe un riesgo aumentado de fracturas por fragilidad (9,10). La presencia de fractura vertebral osteoporótica duplica el riesgo de nueva fractura de cadera y cuadruplica el de nueva fractura vertebral (3, 4, 11, 12).

La incidencia de fractura vertebral osteoporótica está infraestimada, y solo un tercio de la población que la padece busca atención médica (13). Más del 20% de mujeres con incidente de fractura vertebral experimentará una segunda en el año siguiente (14). Las mujeres con fractura vertebral osteoporótica previa presentan un riesgo 3,8 veces mayor de fractura de cadera, comparado con el resto de población femenina (15,16).

En pacientes con fractura vertebral osteoporótica no está indicado realizar densitometría ósea para iniciar tratamiento farmacológico (2- 5, 11, 12, 17, 18). No existe consenso sobre cual es el mejor tratamiento en las fracturas vertebrales osteoporóticas (1), si bien en general el tratamiento inicial incluye reposo en cama, analgesia, fisioterapia y corsé, y seguidamente, si procede, vertebroplastia o cifoplastia (19). Si hay déficit neurológico o inestabilidad puede ser considerada la fusión espinal o artrodesis (20,21). Pero una vez diagnosticada y tratada la fractura vertebral osteoporótica, ¿cómo trataríamos la osteoporosis subyacente que puede dar lugar a nuevas fracturas osteoporóticas por fragilidad?

Las medidas generales para evitar la pérdida de masa ósea incluyen dieta rica en calcio, dejar de fumar, evitar el consumo excesivo de alcohol, mantener actividad física con regularidad y exposición al sol (22). Mujeres con déficit de calcio en la dieta o poca exposición solar precisan suplementos orales de calcio y vitamina D (23). Existe indicación según todas las guías clínicas en administrar tratamiento farmacológico en mujeres postmenopáusicas que han sufrido fractura vertebral osteoporótica (1, 24, 25). Vamos a analizar los diferentes tratamientos farmacológicos para la osteoporosis.

Uno de los tratamientos hasta ahora utilizados es la terapia hormonal sustitutiva, la cual disminuye el riesgo de fractura vertebral osteoporótica un 35% (26), pero la combinación estrógenos-progesterona se asocia con incremento del riesgo de cáncer de mama (26,27). La tibolona es un esteroide sintético también utilizado para tratar síntomas postmenopáusicos y produce un descenso en la aparición de fractura vertebral osteoporótica del 45% comparado con placebo, pero aumenta el riesgo de evento vascular cerebral, por lo que no está indicado en la actualidad (28). El raloxifeno (SERM) es un medicamento que no se conoce completamente su mecanismo de acción pero reduce el índice de fractura vertebral un 50% en mujeres sin fractura previa y un 30% en aquellas con fractura previa. No presenta evidencia en la reducción de fractura de cadera ni en las no vertebrales (29). Sin embargo aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (30), por lo que su utilización también está restringido en la actualidad. Los bifosfonatos son potentes antirresorptivos que reducen el riesgo de fractura un 40-70%, incluidas aquellas con fractura vertebral osteoporótica previa (2,31). En este grupo se incluyen: alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato y etidronato. Los efectos secundarios son irritación intestinal y alguna rara complicación (osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur). Son en general considerados bastante seguros en su uso, y de primera elección (32). El denoxumab es un anticuerpo monoclonal humano que administrado semestralmente reduce el riesgo de fractura vertebral osteoporótica un 68%. Presenta escasos efectos secundarios, pero un elevado coste (33). Los análogos de hormona paratiroidea (teriparatida y hormona paratiroidea) son sustancias osteoformadoras que aumentan la densidad ósea y disminuyen la incidencia de fractura vertebral osteoporótica (65%) y no vertebral (35%), sin destacados efectos secundarios (34).

Por tanto, tras un primer episodio de fractura vertebral osteoporótica, tras medidas generales y valoración de administración de calcio y vitamina D, teniendo en cuenta los efectos secundarios de terapia hormonal sustitutiva, tibolona y raloxifeno, el resto de los medicamentos que presentan buena reducción del riesgo de fractura y escasos efectos secundarios, son los bifosfonatos, el denoxumab y la teriparatida. Estos tres grupos de medicamentos han sido estudiados y comprobada su eficacia como hemos argumentado por separado, pero no existen estudios que comparen dicha eficacia así como su utilidad en prevención secundaria, lo cual nos proponemos analizar en este ensayo clínico.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

### **Formulación de hipótesis**

H0: todos los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis presentan la misma efectividad en prevención de nuevas fracturas osteoporóticas en mujeres que ya han presentado fractura vertebral osteoporótica.

H1: los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis presentan diferente efectividad en prevención de nuevas fracturas osteoporóticas en mujeres que ya han presentado fractura vertebral osteoporótica.

### **Objetivo primario**

Comparar la efectividad de cinco fármacos como tratamiento para la prevención de nuevas fracturas osteoporóticas en mujeres que han presentado una fractura vertebral osteoporótica previamente.

## 3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.

### **Aplicabilidad:**

El ensayo clínico de una medida de prevención implica que el número de personas que desarrollarán la enfermedad es relativamente bajo y va a precisar un tiempo largo de recogida de pacientes. Ello conlleva problemas organizativos.

Por ello hemos decidido realizar un estudio piloto o de viabilidad, para poner a prueba la logística y recopilar información antes de realizar un estudio más amplio, abarcando más centros de salud, para obtener mejor calidad y eficacia en el estudio. También con el estudio piloto pretendemos demostrar el número de sujetos necesarios.

### **Utilidad**

El diagnóstico en una paciente de fractura vertebral osteoporótica, como hemos argumentado en la introducción, es motivo “per se” de inicio de tratamiento farmacológico para la prevención de nuevas fracturas osteoporóticas, que ocurrirán con elevada probabilidad en el año siguiente a este diagnóstico, sin necesidad de realizar pruebas de medición de masa ósea.

Pretendemos en este ensayo clínico comparar la eficacia en esta prevención de los medicamentos habitualmente utilizados con este fin, todos ellos estudiados por separado, pero no comparados hasta ahora en una población homogénea y aleatorizada.

En la actualidad, se elige uno u otro tratamiento en base a criterios personales del prescriptor, en muchos casos influenciado por la industria farmacéutica y estudios no contrastados, sin evidencia científica y con amplias diferencias de coste. De este modo, con nuestro ensayo clínico pretendemos pasar de la eficacia de estos fármacos, sí estudiada por separado en cada uno de ellos, a la efectividad, comparándolos en este grupo de población, y por supuesto, a la eficiencia, teniendo en cuenta el gasto que supone (existen diferencias al año de tratamiento de 162 euros a 5.284 euros entre ellos).

Pretendemos con nuestros resultados poder aconsejar que tratamiento aplicar en esta patología en base a la mejor evidencia. La evidencia que proporcionen estos resultados en la muestra estudiada (Centro de Salud del estudio) permite aplicar estos tratamientos a la población que cumple similares criterios de inclusión/exclusión, es decir, mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años que recientemente hayan padecido una fractura vertebral osteoporótica. La consecuencia de estos resultados es tener comparación de los tratamientos aplicables, para utilizar el más efectivo/eficiente en estos casos.

#### 4. DISEÑO Y MÉTODOS

1. **Tipo de diseño:** Ensayo clínico aleatorizado controlado secuencial monocéntrico abierto de fase IV. Estudio piloto.

##### 2. **Población de estudio:**

2.1. Descripción de la muestra: mujeres mayores de 50 años diagnosticadas de primer episodio de fractura vertebral osteoporótica.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión:

- Inclusión:

- \* mujeres mayores de 50 años,
- \* postmenopáusicas,
- \* diagnóstico reciente (menos de 1 mes) de fractura osteoporótica vertebral. El diagnóstico puede ser realizado en Centro de Salud, Centro de Especialidades/Hospital (Reumatología, Traumatología) y Urgencias Hospitalarias, mediante radiología y/o TAC y/o RMN (fractura acúñamiento/estallido vertebral de baja energía con características osteoporóticas) ,
- \* firmen el consentimiento informado

- Exclusión:

- \* tratamiento farmacológico (excluyendo calcio y/o vitamina D) para osteoporosis en el último año,
- \*no menopausia aún (riesgo de embarazo/lactancia),
- \*tratamiento actual con esteroides,
- \* fractura osteoporótica previa (fractura vertebral de más de un mes de antigüedad o cualquier otra fractura osteoporótica como cadera o radio distal),
- \* realización de cirugía de columna previa (incluido vertebroplastia o cifoplastia),
- \* no adherencia al tratamiento (comprobación de recogida de recetas de larga duración por parte de auxiliar administrativo y encuesta en distintas visitas de revisión),
- \* presentar alguna patología que contraindique el uso de alguno de los fármacos del estudio (ver posteriormente)

2.3. Método de muestreo: se incluirían todas las mujeres disponibles como parte de la muestra, por tanto, muestreo consecutivo.

2.4. Tamaño de la muestra: estudio piloto (se incluirán 50 pacientes).

2.5. Procedencia de los sujetos: todas las consultas del Centro de Salud de Espinardo (Murcia) en las cuales desee participar el médico titular (son 8 UAP más dos consultorios periféricos -Guadalupe y El Puntal-).

### 3. Método de recogida de datos

Se indica a todos los médicos del centro de salud que cualquier paciente que sea diagnosticada en consulta u hospital de fractura vertebral osteoporótica reciente (menos de 1 mes), sea remitida a administración para citar en consulta de recogida de pacientes (Jueves próximo de 13:00-13:30 en UAP de investigador principal). En dicha consulta, tras información del estudio y firma de consentimiento informado, se realiza la recogida de datos según Hoja de Recogida de Datos específica del estudio (Anexo 1).

#### 3.1. Procedimientos de recogida de datos:

- \* anamnesis: - antecedente de fibrilación auricular (contraindica bifosfonatos)
  - hemorragia digestiva alta reciente, ulcera péptica activa o esófago de Barret (contraindica bifosfonatos)
  - antecedente de hiperparatiroidismo, Enfermedad de Paget, metastasis osea, hipercalcemia, radioterapia previa (contraindica Teriparatida)
- \* laboratorio: - calcio (hipocalcemia contraindica Alendronato, Ibandronato, Risedronato y Denoxumab. Hipercalcemia contraindica Teriparatida)
  - creatinina (insuficiencia renal contraindica Alendronato, Ibandronato y Risedronato)
  - calcio en orina (hipercalciuria contraindica Teriparatida)

#### 4. Variables:

##### 4.1. Definición de las variables:

- 4.1.1. Variable 01: Fecha de primera visita
- 4.1.2. Variable 02: Edad en años (cuantitativa discreta)
- 4.1.3. Variable 03: Fecha de fractura vertebral
- 4.1.4. Variable 04: Tratamiento farmacológico para osteoporosis en el último año (bifosfonatos, denoxumab, raloxifeno, teriparatida, terapia hormonal sustitutiva) (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.5. Variable 05: Menopausia (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.6. Variable 06: Tratamiento actual con esteroides (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.7. Variable 07: Fractura osteoporótica previa (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.8. Variable 08: Cirugía de columna previa (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.9. Variable 09: Aceptación de estudio y consentimiento informado (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.10. Variable 10: Antecedente de fibrilación auricular (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.11. Variable 11: Antecedente de HDA reciente, úlcera péptica activa o esófago de Barrett (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.12. Variable 12: Diagnóstico previo de hiperparatiroidismo, Enfermedad de Paget, metástasis ósea, hipercalcemia o radioterapia previa (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.13. Variable 13: Solicitud de analítica: calcio en sangre y orina y creatinina (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.14. Variable 14: Fecha de la segunda visita
- 4.1.15. Variable 15: Analítica realizada normal (si/no) (cualitativa dicotómica)
- 4.1.16. Variable 16: Asignación de tratamiento (cualitativa)
  - Alendronato
  - Risedronato
  - Ibandronato

- Denoxumab

- Teriparatida

4.1.17. Variable 17: Fecha de la tercera visita

4.1.18. Variable 18: Adherencia al tratamiento (cualitativa)

\* correcto, sin incidencias

\* reacción adversa, suspendido

\* no cumplimiento, suspendido

\* suspendido por otras causas

4.1.19. Variable 19: Fractura osteoporótica (cualitativa)

- ninguna

- fractura vertebral

- fractura fémur proximal

- fractura extremo distal de radio

- otra fractura de características osteoporóticas

4.1.20. Variable 20: Fecha de la cuarta visita

4.1.21. Variable 21: Adherencia al tratamiento (cualitativa)

\* correcto, sin incidencias

\* reacción adversa, suspendido

\* no cumplimiento, suspendido

\* suspendido por otras causas

4.1.22. Variable 22: Fractura osteoporótica (cualitativa)

- ninguna

- fractura vertebral

- fractura fémur proximal

- fractura extremo distal de radio

- otra fractura de características osteoporóticas

4.1.23. Variable 23: Fecha de la quinta visita

4.1.24. Variable 24: Adherencia al tratamiento (cualitativa)

\* correcto, sin incidencias

\* reacción adversa, suspendido

\* no cumplimiento, suspendido

\* suspendido por otras causas

4.1.25. Variable 25: Fractura osteoporótica (cualitativa)

- ninguna
- fractura vertebral
- fractura fémur proximal
- fractura extremo distal de radio
- otra fractura de características osteoporóticas

#### 4.2. Medición de las variables

Las distintas variables serán determinadas con historia clínica y entrevista personal según calendario de Anexo 1. La adherencia al tratamiento además se comprobará con datos de recogida de recetas de larga duración en administración.

#### 4.3. Registro de los valores de las variables

A través de la ficha de recogida de datos (ver anexo 1)

### **5. Descripción de la intervención y seguimiento:**

Los cinco grupos de tratamientos que vamos a comparar son los siguientes:

- a) Alendronato: bifosfonato de los más investigados hasta la fecha. Uno de los medicamentos considerados de elección para la osteoporosis. Efecto positivo en la densidad mineral ósea. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral (grado de recomendación A) En términos de coste-efectividad es el de coste más efectivo, no habiendo diferencias entre administración diaria y semanal, por lo que se prefiere esta última. Dosis vía oral: 70 mg/semana. Contraindicado en hipocalcemia, insuficiencia renal o problemas esofágicos que retrasen su vaciamiento.
- b) Risedronato: bifosfonato también eficaz en reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Administración vía oral con dosis semanal de 35 mg. Contraindicado en hipocalcemia, insuficiencia renal, embarazo y lactancia.
- c) Ibandronato: bifosfonato eficaz en reducción de fractura vertebral. Su eficacia en fracturas no vertebrales solo se ha demostrado en un subgrupo

con riesgo mas alto. En su ficha técnica aparece que está indicado en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con riesgo elevado de fractura. Su uso más habitual es por vía oral en dosis mensual de 150 mg. Contraindicado en hipocalcemia, insuficiencia renal y anomalías esofágicas.

- d) Denoxumab: anticuerpo monoclonal frente al ligando RANK que actúa inhibiendo la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Ha demostrado incremento de masa ósea y reducción a los 3 años en mujeres postmenopáusicas en el riesgo tanto de fracturas vertebrales (68%) como no vertebrales (20%) y de cadera (40%). La pauta es de 60 mg cada 6 meses por vía subcutánea. El efecto es potente y reversible con la suspensión de la administración. No tiene efectos adversos salvo aumento leve de infecciones cutáneas y urinarias, dolor lumbar o muscular. Evitar su administración en caso de hipocalcemia
- e) Teriparatida: es sustancia osteoformadora, a través de aumento tanto en el numero como actividad de los osteoblastos. Se administra en dosis de 20 microgramos/día de manera subcutánea. Ha demostrado reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales (65%) y no vertebrales (35%), pero no de cadera. Los efectos adversos más comunes son hipercalcemia, hipercalciuria, nauseas, cefaleas y mareos. No se debe administrar en caso de existencia de hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, metástasis óseas, hipercalcemia o radioterapia previa.

La asignación de cada tratamiento será aleatoria.

## **6. Gestión informática de datos:**

Los datos serán recogidos en formato papel, mediante la ficha de recogida de datos. Esta ficha abarca las distintas visitas, y completa el estudio de cada paciente durante el año de seguimiento hasta finalizar estudio (1 año). Al finalizar el año de seguimiento, serán pasados a fichero Excel por investigador principal. Al finalizar recogida de muestra de pacientes serán analizados estadísticamente en programa SPSS.

## 7. Estrategia de análisis estadístico:

Las variables 0 a 15 corresponden a variables que determinan la inclusión o exclusión del paciente en el estudio. La variable 16 es el tratamiento asignado (cualitativa), y corresponde a los cinco grupos a comparar en el estudio (variable principal). Las variables 21 y 24 son variables de seguimiento de los pacientes en relación a adherencia terapéutica y aparición de efectos secundarios, y determinarán casos que se pierden en el estudio. Las variables 22 y 25 son la aparición de fractura osteoporótica (variable principal secundaria).

El estudio estadístico compara pues dos variables cualitativas de grupos independientes y al ser más de dos grupos, el test a realizar será Chi-cuadrado, con variable A de cinco grupos (tratamiento) y variable B de dos grupos (no aparición de fractura y aparición de fractura –agrupa cuatro elementos: fractura vertebral, fractura de fémur proximal, fractura de extremo distal de radio y otra fractura de características osteoporóticas-).

## 5. LIMITACIONES

Se previene el sesgo de selección con la asignación al azar.

Para evitar el sesgo derivado de la pérdida de pacientes durante el periodo de seguimiento la opción de análisis es evaluar a todos los sujetos incluidos en el estudio según el principio de análisis según intención de tratar.

Se trata de un estudio único céntrico, por tanto la muestra no es representativa de la población de estudio.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

El ensayo será sometido al comité de ética de la investigación con medicamentos de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, para su aprobación, así como por la AEMPS.

No existe compensación alguna económica ni de otro tipo en este estudio, por lo que no hay tampoco conflicto de intereses.

Se notificará a la AEMPS la aparición de efectos adversos, e informe final de resultados.

Se realizará consentimiento informado, como se especifica en hoja de recogida de datos, por escrito, fechado y firmado, de forma voluntaria por una persona capaz de dar dicho consentimiento, tras haber sido debidamente informada y documentada sobre su naturaleza, implicaciones y riesgos.

Se administrará a cada sujeto una hoja de información, que será clara, comprensible, en la lengua del sujeto, verdadera y adecuada a las necesidades del sujeto. El objetivo será ayudar a tomar una decisión propia y libre. La información comprenderá los objetivos del ensayo, riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en que se realizará y el derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento.

Se garantizará la confidencialidad de los datos recogidos en el ensayo.

No precisa seguro puesto que el ensayo se realiza con medicamentos autorizados en España, con las condiciones de uso habituales y autorizadas. En cualquier caso, este ensayo clínico se considera de bajo nivel de intervención.

## 7. CRONOGRAMA PREVISTO

- a) Reunión del EAP para explicar ensayo. Modo de enviar pacientes. Reservar día y hora de la semana en agenda de consulta para estos pacientes (citarlos desde administración en agenda de consulta de investigador principal, por ejemplo jueves de 13:00 a 13:30).
- b) Respuesta de diferentes personas que aceptan participar en el estudio (administrativos, enfermería, médicos)
- c) Registro en base de datos clinicaltrials.gov
- d) Inicio de recogida de casos en los distintos UAP del Centro de Salud, remitiéndolos a mostrador de citas, y de ahí a consulta de investigador principal los jueves de 13:00 a 13:30.
- e) Comienzo de recogida de casos en consulta de investigador principal, inicio de ficha de recogida de datos, analíticas, consentimiento tras informar al paciente, exclusiones.
- f) Desarrollo periódico de citas y recogida de datos en consulta de investigador principal (3 meses / 6 meses / 1 año). Cada caso finalizado (1 año) será pasado a fichero Excel por investigador principal.

- g) Tras recogida total de casos necesarios, se avisa al resto del EAP de finalización de esta fase.
- h) Tratamiento estadístico desde fichero Excel, mediante programa SPSS.
- i) Obtención de resultados, comunicación en reunión a colaboradores y valoración de posible comunicación científica.

## 8. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

### Personal que interviene:

\* Todos los médicos/ATS del Centro de Salud: captación de casos que acepten participar en el estudio y explicar en que consiste el estudio. Cualquiera de estos casos al haber presentado una fractura vertebral esta indicado el tratamiento antiosteoporótico desde ese momento, la diferencia es que centralizamos en consulta de investigador principal la solicitud de pruebas previo al tratamiento oportuno así como la firma del consentimiento informado. Los médicos serán también los encargados de realizar receta de larga duración a cada uno de sus pacientes que entren en el estudio.

\* Auxiliares Administrativos: citaciones en agenda de forma establecida, así como la administración conforme a calendario de recetas de larga duración en mostrador de administración.

\* Investigador principal: recoge todos los pacientes captados por médicos/ATS, explica de nuevo estudio, recoge firma de consentimiento informado y comienza relleno de hoja de datos según calendario en cada visita. También solicita analítica previa a tratamiento, dispone tratamiento que corresponde de forma aleatoria secuencial o excluye al paciente del estudio. Al finalizar seguimiento del paciente, recoge los datos en hoja de Excel, y al finalizar estudio analiza datos estadísticos en SPSS.

Instalaciones: precisa 30-60 minutos a la semana, jueves de 13:00 a 13:30-14:00 h. en consulta de investigador principal, para recogida de datos.

Instrumentación: solo analítica inicial. Si dolor o sospecha de fractura, realización de Rx según localización, para diagnóstico de fractura osteoporótica (solicitar por médico cabecera correspondiente o investigador principal).

## 9. PRESUPUESTO

No precisa gasto extra salvo tratamientos descritos. Analítica, radiología, visitas médicas, incluido todo en consulta habitual.

Respecto a los tratamientos, el gasto en cada uno de los grupos es el siguiente:

- a) Alendronato: presentación comercial con 4 comprimidos a precio de 12,49 euros. Vía oral semanal. Coste del año de tratamiento: 162,81 euros.
- b) Risedronato: presentación comercial con 4 comprimidos a precio de 19,84 euros. Vía oral semanal. Coste del año de tratamiento: 258,62 euros
- c) Ibandronato: presentación comercial con 1 comprimido a precio de 13,00 euros. Vía oral mensual. Coste del año de tratamiento: 169,46 euros.
- d) Denoxumab: presentación comercial con 1 jeringa precargada a precio de 225,59 euros. Vía subcutánea cada 6 meses. Coste del año de tratamiento: 451,18 euros.
- e) Teriparatida: Presentación comercial con 1 pluma precargada para 28 dosis a precio de 405,38 euros. Vía subcutánea diaria. Coste del año de tratamiento: 5.284,41 euros.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Giner Ruiz V. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento. Grupo de trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la semFYC. Barcelona: semFYC Ediciones; 2014.
2. Tebé C, Espallargues M, Estrada MD, Kotzeva A, Del Rio LM, Di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agencia d'informacio, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011. Informes de evaluación de Tecnologías Sanitarias. AIAQS num. 2010/01.

3. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G. Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX entre población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención. *Med Clin (Barc)*. 2011, DOI:10.1016/j.medcli.2011.03.021.
4. Del Pino J. Tratamiento de la osteopenia y osteoporosis. *Medicine*. 2011; 10(92):621-629.
5. Jodar E. Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente de Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010; 2(2):79-86.
6. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:1185-94.
7. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden health care provision and opportunities in the EU. *Arch Osteoporos* 2011; 6:59-155.
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, 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.
9. Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 2011; 364:1634-42.
10. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Min Res* 2009; 24:1793-9.
11. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009; 62:105-8.
12. Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, Garcia Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6):357-79.

13. Wong CC, McGirt MJ. Vertebral compression fractures: a review of current management and multimodal therapy. *J Multidiscip Healthcare* 2013; 6:205-14.
14. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007; 18:575-84.
15. Buckens C, de Jong Pim A, Mali WP, et al. Prevalent vertebral fractures on chest CT: higher risk for future hip fracture. *J Bone Min Res* 2014; 29:392-8.
16. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22:2395-411.
17. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(4):721-39.
18. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001; 285(3):320-3.
19. NICE technology appraisal guidance TA279. Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures. Issued: April 2013 TA279. <http://publications.nice.org.uk/percutaneous-vertebroplasty-and-percutaneous-balloon-kyphoplasty-for-treating-osteoporotic-vertebral-ta279>.
20. BMJ Best Practice. Osteoporotic spinal compression fractures. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/819/highlights/summary.html>.
21. Dodwad SN, Khan SN. Surgical stabilization of the spine in the osteoporotic patient. *Orthop Clin North Am* 2013; 44:243-9.
22. Lambrinoudaki I, Ceausu I, Depypere H, et al. EMAS position statement: diet and health in midlife and beyond. *Maturitas* 2013; 74:99-104.
23. Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012; 71:83-8.

24. Guia Clinica de Osteoporosis. [https://www.fisterra.com/guias-clinicas/osteoporosis/\(FUR:05/12/2012\)](https://www.fisterra.com/guias-clinicas/osteoporosis/(FUR:05/12/2012))
25. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Wolter Kluwer ed. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2018.
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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; 288:321-33.
27. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419-27.
28. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359:697-708.
29. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010; 182(17):1864-73.
30. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. Osteoporos Int 2006; 17:313-6.
31. Khosta S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2272-82.
32. Watts N, Diab D. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(4):1555-65.
33. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-65.
34. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344:1434-41.

## Anexo 1. Ficha de recogida de datos.

### **PRIMERA VISITA**

01. Fecha:
02. Edad:  
( < 50 años criterio de exclusión)
03. Fecha fractura vertebral:  
( > 1 mes criterio de exclusión)
04. Tratamiento farmacológico osteoporosis en último año (si/no)\*  
(bifosfonatos, denoxumab, raloxifeno, teriparatida, hormonal)
05. Menopausia (si/no)\$
06. Tratamiento con esteroides (si/no)\*
07. Fractura osteoporótica previa (si/no)\*
08. Cirugía de columna previa (si/no)\*
09. Acepta estudio y tratamiento. Firma Consentimiento Informado  
(si/no)\$
10. Antecedentes de fibrilación auricular (si/no)\*
11. Antecedente HDA reciente, úlcera péptica activa o esófago de Barret  
(si/no)\*
12. Diagnóstico de hiperparatiroidismo, Paget, metástasis ósea,  
hipercalcemia, radioterapia previa (si/no)\*
13. Solicitud analítica: Ca sangre y orina y creatinina (si/no)\$

### **SEGUNDA VISITA (1 SEMANA)**

14. Fecha (se considera inicio de seguimiento):
15. Analítica normal (si/no)\$
16. Se asigna tratamiento aleatorio (Alendronato, Risedronato,  
Ibandronato, Denoxumab, Teriparatida)

### **TERCERA VISITA (3 MESES)**

17. Fecha:
18. Adherencia a tratamiento y valoración de efectos adversos (correcto  
sin incidencias, reacción adversa suspendido, no cumplimiento  
suspendido, suspendido por otras causas)
19. Fractura osteoporótica (ninguna, fractura vertebral, fractura fémur  
proximal, fractura EDR, otra)

### **CUARTA VISITA (6 MESES)**

20. Fecha:
21. Adherencia a tratamiento y valoración de efectos adversos (correcto sin  
incidencias, reacción adversa suspendido, no cumplimiento  
suspendido, suspendido por otras causas)
22. Fractura osteoporótica (ninguna, fractura vertebral, fractura fémur  
proximal, fractura EDR, otra)

**QUINTA VISITA (12 MESES)**

23. Fecha:

24. Adherencia a tratamiento y valoración de efectos adversos (correcto sin incidencias, reacción adversa suspendido, no cumplimiento suspendido, suspendido por otras causas)

25. Fractura osteoporótica (ninguna, fractura vertebral, fractura fémur proximal, fractura EDR, otra)

\* Respuesta "si" es criterio de exclusión.

\$ Respuesta "no" es criterio de exclusión.

& Respuesta "si" finaliza seguimiento.

