

Universidad Pública de Navarra
Departamento de Ciencias de la Salud

Eficacia de los bisfosfonatos en la prevención de las fracturas de cadera en mujeres mayores de 65 años en la práctica clínica habitual

TESIS DOCTORAL
JAVIER GORRICO

Febrero de 2015

A María José.

A Elisa y Mario.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias a la perseverancia y el buen hacer de Juan Erviti.

A Antonio López por su colaboración en este proyecto y por lo mucho que he aprendido de él a lo largo de estos años. A Álvaro Alonso cuyos conocimientos y valía han sido esenciales.

Mi más sincera gratitud al equipo de personas que trabajan en BIFAP por su colaboración y su ayuda para el desarrollo de esta investigación.

Me gustaría destacar mi agradecimiento a mi familia, a cada uno de ellos, por su apoyo, su paciencia y su inmenso cariño. Sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

• Resumen.....	7
• Abstract.....	11
• Abreviaturas.....	15
• Introducción.....	17
• Justificación.....	37
• Objetivos.....	39
• Material y Métodos.....	41
• Resultados.....	67
• Discusión.....	81
• Limitaciones.....	87
• Conclusiones.....	89
• Bibliografía.....	91
• Anexo I. Publicaciones.....	99
• Anexo II. Diccionario del dataset.....	119
• Anexo III. Autorización del CEIC.....	131
• Anexo IV Notificación finalización beca.....	135

RESUMEN

Objetivos:

Evaluar la asociación entre el uso a largo plazo de los bisfosfonatos y el riesgo de padecer una fractura de cadera en mujeres con 65 años o más.

Evaluar la asociación entre el uso de bisfosfonatos y el riesgo de padecer fracturas femorales atípicas (subtrocánter y diáfisis) en mujeres con 65 años o más.

Diseño:

Estudio de casos y controles anidado a una cohorte.

Fuente de Información:

Base de datos de atención primaria (BIFAP) perteneciente a la Agencia Española del Medicamento.

Participantes:

Los casos de fractura de cadera fueron definidos como mujeres con 65 años o más y un primer diagnóstico validado de fractura típica de cadera o atípica (diáfisis o subtrocánter), registrados en la base de datos BIFAP entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2008 y con al menos 1 año de seguimiento antes de la fecha índice.

Por cada caso se seleccionaron de forma aleatoria 5 controles apareados por edad y año calendario sin antecedentes de fractura de cadera típica o atípica de la base de BIFAP.

Factor de exposición:

Uso de bisfosfonatos orales antes de la fecha en la que aconteció la fractura de cadera o de la correspondiente fecha índice de los controles apareados.

Los usuarios de bisfosfonatos se categorizaron como *usuarios* frente a *no usuarios*. Los usuarios a su vez se dividieron en *actuales*, *recientes* y *pasados*, así como en función del tiempo de exposición medido como tiempo desde la primera prescripción y como duración acumulada total del tratamiento.

Análisis estadístico:

Se determinaron los OR de fracturas típicas y atípicas de cadera según la prescripción de bisfosfonato, utilizando una regresión

logística condicional. Los modelos se ajustaron por las comorbilidades y el uso de otras medicaciones.

Variables de resultado:

Variables principales:

- Riesgo de fractura de cadera comparando usuarios de bisfosfonatos frente a no usuarios.
- Riesgo de fractura de cadera atípica (subtrocánter y diáfisis) comparando usuarios de bisfosfonatos frente a no usuarios

Variables secundarias:

- Riesgo de fractura de cadera comparando usuarios de bisfosfonatos frente a no usuarios por tipo de principio activo.
- Riesgo de fractura de cadera típica o atípica comparando diferentes periodos de exposición a los bisfosfonatos.

Resultados:

El estudio incluyó 2009 casos de fractura de cadera típica incidentes y fueron apareados con 10045 controles. No hubo diferencias en el riesgo de padecer una fractura de cadera entre los usuarios de bisfosfonatos y los no usuarios OR ajustado de 1,09 [IC95% (0,94 - 1,27)]. No se observó ninguna asociación entre el riesgo de fractura de cadera y la duración acumulada del tratamiento. Sin embargo, cuando la exposición se valoró como tiempo desde el inicio del tratamiento, sí hubo una relación incrementándose el riesgo al aumentar el tiempo de exposición, los OR fueron:
<1 año, OR = 0,85 [IC95% (0,60 - 1,21)];
1 a <3 años, OR = 1,02 [IC95% (0,82 - 1,26)];
≥3 años, OR = 1,32 [IC95% (1,05 - 1,65)] (p de tendencia=0,03).

El análisis incluyó 44 fracturas de subtrocánter o diáfisis y 220 controles apareados (edad media, 82 años). Se obtuvo un OR de fractura de subtrocánter o diáfisis de 4,30 [IC95% (1,55 - 11,9)] al comparar los usuarios de bisfosfonatos frente a los no usuarios. El riesgo se incremento con el uso a largo plazo, con un OR de 9,46 [IC95% (2,17 - 41,3)] al comparar los usuarios con dosis acumuladas superiores a los 3 años frente a los no usuarios (p de tendencia 0,01).

Conclusiones

El uso de bisfosfonatos orales no se asoció con una disminución de las fracturas de cadera en las mujeres con 65 años o más al

compararlo con los no usuarios. Tampoco se observó ninguna asociación entre las fracturas de cadera y la duración acumulada con bisfosfonatos. Sin embargo, cuando la exposición se analizó como el tiempo desde la primera prescripción se vio un incremento del riesgo de tener una fractura de cadera en los pacientes con exposiciones superiores a los tres años.

El uso de bisfosfonatos se asoció con un mayor riesgo de fracturas de subtrocánter y diáfisis en mujeres mayores en una población con un bajo riesgo de padecer fracturas de cadera. Dicho riesgo se incrementa al aumentar el tiempo de exposición a los bisfosfonatos.

Registro del Ensayo:

Ministerio de Sanidad y Política Social. TRA-071

Financiación

El estudio fue financiado con una beca del Ministerio de Sanidad y Política Social SAS/2481/2009 no TRA-071.

Aprobación ética:

Comité Ético de Investigación clínica (CEIC) de Navarra.

ABSTRACT

Objectives:

To evaluate the association between the long-term use of bisphosphonates and the risk of hip fracture compared to never use among women aged 65 years or older.

To evaluate the association between bisphosphonate use and the risk of atypical femoral fractures (subtrochanteric and diaphyseal) among women aged 65 or older.

Design:

Case-control study nested in a cohort.

Setting:

General practice research database operated by the Spanish Medicines Agency.

Participants:

Cases of hip fracture (typical or atypical) were defined as women aged 65 years or older with:

- a validated first diagnosis of hip fracture or
- a first diagnosis of subtrochanteric or diaphyseal fracture

recorded in the BIFAP database between 1 January 2005 and 31 December 2008, and with at least 1 year of follow-up before the index date. For each case, five age-matched and calendar-year matched controls without a history of hip or atypical fracture were randomly selected from the database.

Exposures:

Use of oral bisphosphonates before the occurrence of typical or atypical fractures among cases or the corresponding index date among controls. Bisphosphonate use was categorised as ever versus never users. Ever users were divided into current, recent or past users and according to the total time since first prescription or to the cumulative duration of actual treatment.

Statistical analysis:

OR of typical or atypical femoral fracture by bisphosphonate use was determined using conditional logistic regression. Models were adjusted for comorbidities and use of other medications.

Outcomes:

Primary outcomes:

- Typical hip fracture risk comparing bisphosphonate users versus never users.
- Atypical hip fracture risk comparing bisphosphonate users versus never users.

Secondary outcomes:

- Typical Hip fracture risk comparing bisphosphonate users versus never users by individual drugs.
- Typical or atypical hip fracture risk comparing different length of bisphosphonate exposure.

Results:

The study included 2009 incident hip fractures and 10 045 matched controls. Hip-fracture risk did not differ between bisphosphonate users and never users, adjusted OR=1.09 (95% CI 0.94 to 1.27). No association was observed between hip fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment. However, when treatment duration is analysed as time since first prescription, hip fracture risks of the different subgroups compared to never users obtained were as follows:

<1 year, OR 0.85 (95% CI 0.60 to 1.21);

1 to <3 years, OR 1.02 (95% CI 0.82 to 1.26);

≥3 years, OR 1.32 (95% CI 1.05 to 1.65) (p for trend=0.03).

The analysis included 44 cases of atypical hip fracture and 220 matched controls (mean age, 82 years). Ever use of bisphosphonates was more frequent in cases than controls (29.6% vs 10.5%). In multivariate analyses, OR (95% CI) of atypical femoral fracture was 4.30 (1.55 to 11.9) in ever versus never users of bisphosphonates. The risk increased with long-term use, with an OR of 9.46 (2.17 to 41.3) comparing those using bisphosphonates over 3 years versus no users (p for trend=0.01).

Conclusions:

Ever use of oral bisphosphonates was not associated with a decreased risk of hip fracture in women aged 65 or older as compared to never use. No association was observed between hip fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment. However, when treatment duration is analysed as time since first prescription, a statistically significant increased risk for hip fracture was observed in patients exposed to bisphosphonates over 3 years.

Bisphosphonate use was associated with an increased risk of subtrochanteric or diaphyseal fractures in elderly women in a low fracture risk population, with a higher risk among long-term bisphosphonate users.

Trial Registration:

Spanish Ministry of Health. TRA-071

Funding

The present study is funded by the Spanish Ministry of Health, grant SAS/2481/2009 no TRA-071.

Ethics approval

Navarre Research Ethics Board, Pamplona, Spain.

ABREVIATURAS

AEMyPS = Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ACV = accidente cerebro vascular

AL = Alendronato

ATC código = Sistema de clasificación Anatómica Terapéutica y Química.

BIFAP = Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica de Atención primaria

CIAP = Clasificación Internacional de la Atención Primaria

CMBD = conjunto mínimo básico de datos

DMO = densidad mineral ósea

DE = Desviación Estándar

EMA = European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)

FDA = Food and Drug Administration (Agencia del Medicamento de EEUU)

HR = Hazard Ratio

IBP = Inhibidores de la bomba de protones

IC = intervalo de confianza

IMC = índice de masa corporal

mg/d= miligramos / día

n.s.= estadísticamente no significativo

OMS = Organización Mundial de la Salud

ONM = Osteonecrosis de mandíbula

OR = Odds Ratio

PL = placebo

RAR = reducción absoluta del riesgo

RI = risedronato

RR = riesgo relativo

SNS = Sistema Nacional de Salud

SNS-O = Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea

THS = terapia hormonal sustitutiva

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

ZO = zoledrónico

INTRODUCCIÓN

Estructura y fisiología ósea. Osteoporosis, osteopenia y su diagnóstico.

El tejido óseo forma la mayor parte del esqueleto el almacén. Constituye uno de los sistemas mayores del organismo, formado por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. De gran robustez y ligereza, el sistema óseo es un tejido dinámico, continuamente en fase de remodelización.

Entre sus funciones destacan: servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y base de los movimientos, así como constituir un gran reservorio de iones y servir de almacenaje activo de la médula ósea.

El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales en fisiopatología ósea: la densidad ósea y la calidad del hueso, entendida como arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones y mineralización correctas. El desequilibrio de estos factores va a condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas¹.

En los años 90 del siglo XX se consensuó la definición de la osteoporosis como "una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que comportan un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas². Esta definición integra la doble naturaleza que puede estar detrás del incremento de las fracturas ya que subraya que, además de la masa ósea, la estructura del hueso también juega un importante papel en las fracturas. No obstante, no es sencillo valorar la microarquitectura del tejido óseo en base a estudios clínicos o epidemiológicos. Tan sólo se puede hacer por medio de biopsias óseas, dolorosas, costosas. Por ello, la OMS propuso una definición basada en la densidad mineral ósea, cualidad fácilmente cuantificable, aceptando el diagnóstico de osteoporosis en los casos en que la densidad mineral ósea es igual o menor a 2,5 desviaciones estándar inferior a la media encontrada en columna, cadera o muñeca de mujeres adultas, jóvenes y sanas³. Este parámetro corresponde al T-score $\leq 2,5$ utilizado en los estudios de densidad mineral ósea (DMO).

Hay que destacar que se compara con la DMO de las personas en su pico de masa ósea. Por la fisiología del hueso es en esas edades en las que se tiene la mayor DMO. No se compara con los individuos de

su misma edad (Z-score). El Z-score tiene un valor predictivo positivo mayor pero una menor sensibilidad. La definición de osteoporosis basada en el valor de T-score hace que un número mucho mayor de personas sean etiquetadas como osteoporóticas. Esta definición se ha mantenido, especificando que en varones y mujeres mayores de 50 años la DMO se debe medir en la cabeza femoral y que el grupo de comparación son las mujeres caucásicas del estudio NHANES de 20 a 29 años de edad⁴. No obstante, se dejaba abierta la posibilidad de utilizar la DMO en otras localizaciones diferentes a la de cuello femoral para el diagnóstico.

En los estudios epidemiológicos se ha visto una clara correlación entre la DMO y el riesgo de fractura. Por ello, además se creó otro grupo para las personas cuya DMO se encontraba entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media y a este concepto se denominó osteopenia.

Aunque estas definiciones se realizaron para estudios epidemiológicos y no tenían valor de umbrales diagnósticos pronto se convirtieron en los puntos de corte para el diagnóstico de una enfermedad o una "pre-enfermedad"⁵. Se ha visto que la determinación de la DMO a nivel de la cadera tiene el mejor valor predictivo para detectar el riesgo de fractura de cadera y que, aunque una baja DMO se asocia a un mayor riesgo de fractura, no puede identificar correctamente a los individuos que van a padecer fracturas, por lo que no es una prueba que se pueda recomendar para realizar un programa de cribado y detección⁶.

La reunión en la que se decidió la definición de la osteoporosis fue financiada con el apoyo de la fundación Rorer, de Sandoz Pharmaceuticals y Smith Kline & Beechan⁵. Anteriormente el diagnóstico de osteoporosis estaba limitado a las personas que habían tenido al menos una fractura ósea.

Estas definiciones se centran en la menor densidad ósea o peor arquitectura ósea como los principales factores de riesgo de fractura. Sin embargo, no se tiene en cuenta otra cuestión principal como las caídas. Este es el factor de riesgo más importante para padecer una fractura en las personas mayores⁷.

Diagnóstico de fracturas óseas. Vertebrales y de cadera.

Las fracturas óseas se producen cuando los huesos se rompen o se hunden debido a un traumatismo. Hay tres factores que influyen en el resultado final que son la fuerza del impacto, el ángulo del mismo y la resistencia del hueso. Así, en huesos debilitados se producen fracturas "de bajo impacto".

Las fracturas óseas se acompañan de diversos síntomas, destacando la presencia de dolor, deformidad, aumento de volumen y pérdida de la función de la extremidad afectada.

Las fracturas de cadera consisten en una ruptura parcial o total del fémur cerca de la articulación de la cadera. Se clasifica según el área específica y el tipo de ruptura del hueso, siendo las más comunes la fractura de cuello de fémur (distancia entre 2 y 5 centímetros de la articulación) y la del intertrocánter de cadera (distancia entre 7 y 10 centímetros de la articulación).

El diagnóstico de certeza incluye una prueba de imagen que generalmente es una radiografía. Es un cuadro clínico con una importante pérdida de la calidad de vida y mortalidad asociada, que implica su ingreso hospitalario agudo.

En la historia clínica informatizada de atención primaria del SNS existe un código que es el "L75 fractura de fémur". Dada la importancia del cuadro y a la existencia de un ingreso hospitalario con intervención quirúrgica es un episodio bien documentado en la historia.

En los ensayos pivotaes de los medicamentos para la osteoporosis se evaluó un nuevo tipo de fractura denominado "fracturas vertebrales morfométricas". A diferencia de las fracturas óseas "tradicionales", estas fracturas no tienen por qué acompañarse de síntomas, no hay dolor ni pérdida de la función, ni disminución de la calidad de vida del paciente. Para su diagnóstico tan sólo se requiere una disminución de la altura intervertebral determinada por radiografías. Por consenso se definió que debía ser superior al 20-25%, pero posteriormente se bajó el umbral al 15%, también de forma arbitraria.

Estas fracturas a diferencia de las fracturas clínicas (que si incluyen sintomatología) no se diagnostican habitualmente en Atención Primaria, salvo hallazgos casuales en radiografías de la columna vertebral por diversos motivos y no se suelen registrar en la historia clínica informática de primaria.

Diagnóstico de fracturas atípicas de cadera. Fracturas de subtrocánter o diáfisis femoral espontáneas o de bajo impacto.

Las fracturas subtrocantéricas o diafisarias del fémur representan el 5-10% del total de fracturas femorales. En años recientes se vienen reconociendo fracturas "atípicas" de fémur, que tienen los siguientes rasgos distintivos: 1) ocurren sin trauma previo, es decir, espontáneamente, o con trauma mínimo; 2) también son subtrocantéricas o diafisarias; 3) tienen trazo horizontal u oblicuo de

poca inclinación (como cuando se quiebra un trozo de tiza); 4) suelen estar precedidas de dolor en la ingle o el muslo (este dato se registra en más del 70% de los casos) 5) tienen un alto grado de bilateralidad; 6) se asocian a una baja tasa de recambio óseo (hueso "adinámico")⁸.

Datos epidemiológicos de fractura de cadera y factores de riesgo

En los pacientes ancianos, la fractura de cadera es la causa más frecuente de ingreso en el hospital en los servicios de traumatología y ortopedia. Estas fracturas se asocian con unas elevadas mortalidad y pérdida de calidad de vida junto a unos importantes costes. Se estima que en la Unión Europea en 2010 se produjeron 620.000 fracturas de cadera y los costes de las fracturas osteoporóticas se estima que ascendieron a más de 37.000 millones de euros⁹.

La mayor parte de las fracturas se producen en personas mayores de 65 años, siendo más frecuentes en mujeres. En España, la población mayor de 65 años se ha incrementado considerablemente en los últimos años, pasando de un 14,92% en 1997 a un 16.62% en 2008¹⁰. Esto incrementa aun más, si cabe, la importancia de este problema de salud.

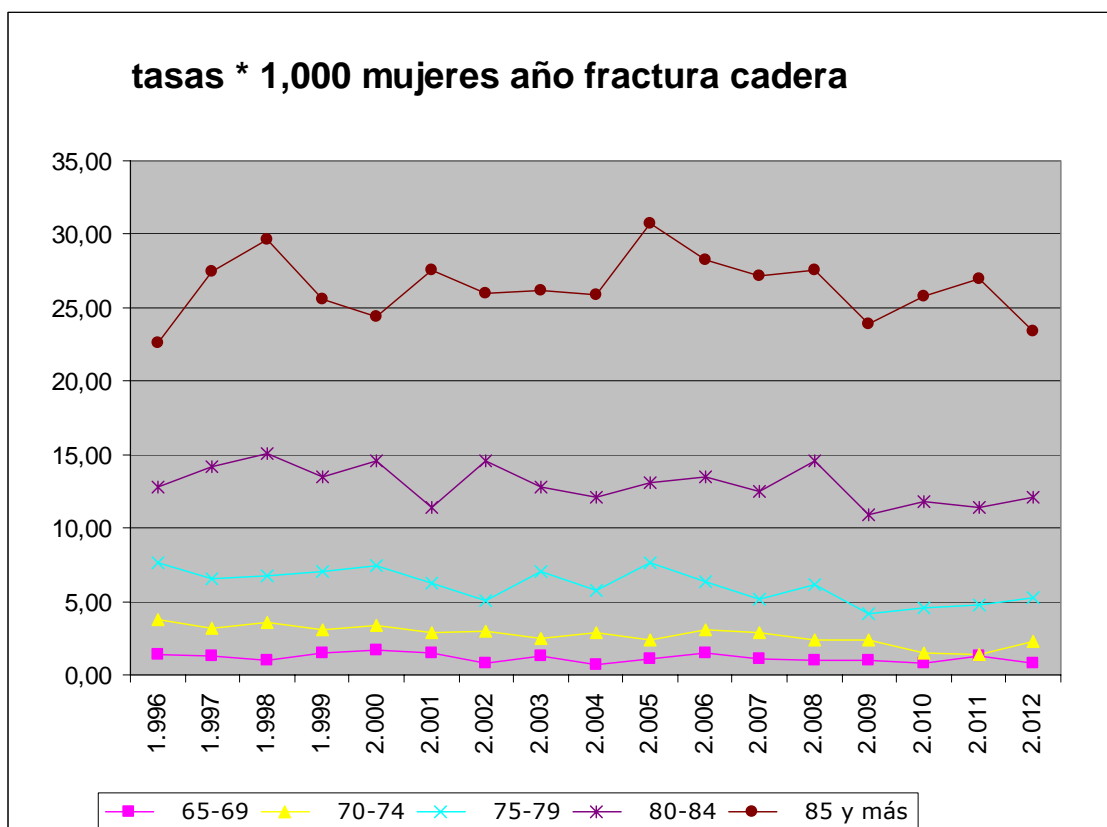
En Navarra, según los datos del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de los hospitales de la Comunidad Foral, la edad media de fracturas de cadera en las mujeres está por encima de los 80 años, con un ligero incremento de la misma y con unas tasas de fracturas entre los mayores de 85 años superiores a 20 fracturas por 1.000 habitantes-año (ver tabla 1 y figura 1).

Tabla 1. Edad media de los pacientes que sufrieron una fractura de cadera en Navarra (periodo 1996-2012)

Edad Media		
Año	Varones	Mujeres
1996	79	81
1997	80	82
1998	82	83
1999	79	82
2000	82	82
2001	81	83
2002	81	83
2003	80	83
2004	80	84
2005	80	84
2006	81	84
2007	82	84

2008	81	84
2009	81	84
2010	80	84
2011	76	84
2012	78	83

Figura 1. Tasas de fractura de cadera por 1000 mujeres-año en Navarra (periodo 1996-2012)



Las fracturas de cadera se han correlacionado con un incremento en la mortalidad, principalmente en los tres primeros meses, entre 5 y 8 veces y este exceso de la mortalidad persiste posteriormente¹¹.

El principal factor de riesgo de padecer una fractura de cadera osteoporótica es la edad, incrementándose notablemente a partir de los 75 años¹². Otros factores de riesgo que se han asociado son^{13,14}: la densidad mineral ósea (DMO)¹⁵, el índice de masa corporal (IMC)^{16,17}, las fracturas previas¹⁸, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas¹⁹, la incidencia de caídas²⁰, el consumo de tabaco²¹, los antecedentes de enfermedades neurológicas²², el consumo de psicofármacos, el consumo de alcohol²³, enfermedades

cardiovasculares, menor consumo de lácteos²⁴ y la utilización de corticoides.

Medicamentos que influyen en la densidad ósea y/o fracturas

Diversos tratamientos han recibido la indicación del tratamiento de la osteoporosis, con una historia plagada de giros inesperados.

Fluoruro sódico

Uno de los primeros tratamientos fue el flúor. El fluoruro sódico había demostrado que incrementaba la DMO, una de las variables que se ha asociado claramente con un mayor riesgo de fracturas a nivel epidemiológico. Por ello, fue autorizado por 8 Agencias del Medicamento Europeas. Cuando se publicó el primer ensayo clínico que evaluaba la eficacia del fármaco en la disminución de las fracturas, los resultados fueron inesperados²⁵. Al comparar los efectos del fluoruro sódico frente al placebo en 202 mujeres (edad media = 68 años) durante 4 años, se encontró un incremento del riesgo de fractura ósea en el grupo tratado con fluoruro sódico de más del 300%, RR = 3,2 (IC 95%; 1,8-5,6). Curiosamente, en las fracturas vertebrales morfométricas no hubo diferencias con el placebo, RR = 0,85 (IC 95%; 0,6-1,2).

Terapia Hormonal Sustitutiva

Posteriormente se comercializaron la calcitonina y la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) formada por estrógenos y progestágenos. La THS fue retirada de la primera línea de tratamientos en el 2002 después de la publicación del ensayo conocido como Women's Health Initiative (WHI)²⁶, en el se aleatorizaron 16.608 mujeres postmenopáusicas con edades comprendidas entre 50-79 a recibir THS o placebo con una duración protocolizada de 8 años. Este ensayo tuvo que ser parado ya que, aunque disminuyó la incidencia de fracturas de cadera, HR = 0,66 (IC95%; 0,45-0,98), se observó un incremento del cáncer colorrectal, enfermedad coronaria, ictus, embolismo pulmonar y cáncer de mama metastático. El panel de expertos determinó que la relación beneficio/riesgo era desfavorable para su uso en esta indicación.

Calcitoninas

Las calcitoninas fueron comercializadas en la década de los 80 y se utilizaron ampliamente a pesar de que nunca demostraron de una manera clara su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas.

Recientemente se ha detectado un incremento de la incidencia de cáncer asociado con su uso, por lo que la EMA²⁷ (Agencia Europea del Medicamento) ha concluido que "los beneficios de los medicamentos que contienen calcitonina no superan a sus riesgos en el tratamiento de la osteoporosis y no deben ser utilizados más en esa indicación".

Bisfosfonatos

Son los fármacos que tienen una mayor evidencia, por el número de ensayos realizados y por el número de pacientes incluidos. Los bisfosfonatos son los fármacos de elección en numerosas guías de práctica clínica para la profilaxis de la fractura de cadera en mujeres osteoporóticas con alto riesgo^{28,29,30}. Así, en los últimos años, la utilización de fármacos para la osteoporosis ha ido creciendo ininterrumpidamente hasta consolidarse como uno de los subgrupos terapéuticos más importantes. Dentro de ellos, los bisfosfonatos son los más prescritos, suponiendo un importe total a través de receta del SNS en 2006 de casi 250 millones de euros³¹, lo que supuso un 3,3% del total del consumo de medicamentos en España, este porcentaje ha disminuido tras la comercialización de genéricos pero en términos absolutos sigue manteniéndose por encima de los 250 millones de euros³².

Los principios activos que se emplean de forma casi exclusiva en atención primaria son el alendronato, risedronato e ibandronato, siendo el consumo de etidronato en la actualidad muy inferior, casi marginal. El primero ocupó en 2006 el quinto puesto de los principios activos que más coste generan al SNS. La aparición de genéricos supuso una disminución del coste individual de cada medicamento y un incremento de su uso.

Los bisfosfonatos son derivados estables de los pirofosfatos inorgánicos. Desde los años 60 del pasado siglo se sabe que tienen una gran afinidad por los cristales de hidroxiapatita (presentes en los huesos) y que, como resultado de esta unión, se producía una inhibición de la calcificación³³. Estos fármacos se incorporan a los huesos, preferentemente en las localizaciones donde se da un remodelado óseo, ya que los sitios de unión de la hidroxiapatita están accesibles. Esto sucede especialmente cuando hay condiciones fisiológicas de recambio óseo acelerado. Las moléculas que no se unen a la hidroxiapatita son rápidamente eliminadas en la orina sin metabolizar.

Estructuralmente los bisfosfonatos se dividen en dos grandes familias: los no nitrogenados (como etidronato o clodronato) y los nitrogenados (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y zoledronato). La presencia de un nitrógeno o grupo amino incrementa la potencia antirresortiva entre 10 y 10.000 veces la del etidronato³⁴.

Cuando los bisfosfonatos aparecieron en el mercado, habían demostrado que incrementaban la densidad mineral ósea (DMO), pero no que disminuyeran la incidencia de fracturas de cadera³⁵. Fueron autorizados al asumir que, si incrementaban la DMO, se fortalecerían los huesos y disminuirían las fracturas de cadera. Estas autorizaciones iban ligadas a la realización de diversos ensayos clínicos pivotales en los que se evaluarían los resultados en incidencia de fracturas.

En estos ensayos se comparó la eficacia de los bisfosfonatos orales (alendronato^{36,37,38,39}, risedronato^{40,41,42} o ibandronato⁴³) frente al placebo. Las fracturas de cadera fueron consideradas como variables secundarias. Tan sólo un ensayo⁴² se diseñó considerando la fractura de cadera como variable principal. Este ensayo, que se diseñó y realizó en la década de los 90 y fue publicado en el 2001, incluyó dos poblaciones diferentes. Una de ellas (población 1) estaba formada por mujeres entre 70 y 79 años (media 74 años) y, una segunda (población 2), con mujeres mayores de 80 años (edad media 83 años). En ambos, grupos las DMO eran menores de -3 desviaciones estándar y con un 40% de mujeres con fracturas vertebrales previas. En los datos globales se observó una disminución de las fracturas de cadera, pero no de las no vertebrales (que incluían las de cadera). Este ensayo evaluaba una dosis de 2,5 mg/día (no autorizada en España) y otra dosis de 5 mg/día (comercializada). En el único grupo que se observó una diferencia en la incidencia de fracturas fue en la población 1 (incidencia = 3,2 vs 1,9 en los grupos placebo y risedronato, respectivamente). En la población 2 se observó un riesgo tres veces superior de fractura (incidencia grupo placebo 9,7 vs 7,2 en el grupo tratado con risedronato) pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Para añadir más confusión, esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en el subgrupo que recibió la dosis de 2,5 mg/día, mientras que la dosis de 5 mg/día fue igual que el placebo. Respecto a los demás ensayos, tan solo en un caso³⁶ se observaron diferencias significativas³⁵.

Existe en el mercado un bisfosfonato de administración endovenosa indicado para la prevención de fracturas osteoporóticas conocido como zoledronato. Se trata de un medicamento de uso hospitalario que no se dispensa por receta en atención primaria. Existen dos ensayos en los que se evaluó su eficacia en la disminución de fractura de cadera. En el primero,⁴⁴ se observó una diferencia de riesgo absoluto frente a placebo del 1%, estadísticamente significativa. En el segundo,⁴⁵ realizado sobre mujeres con fracturas de cadera previas, la diferencia no fue estadísticamente significativa, si bien el ensayo se había detenido anticipadamente al observarse una disminución en la

incidencia de fracturas no vertebrales. En la tabla 2 se resumen los resultados en fracturas de cadera de los ensayos pivotaes de los principales bisfosfonatos.

Tabla 2. Ensayos pivotaes de los bisfosfonatos con indicación de tratamiento de la osteoporosis.

ALENDRONATO			
Estudio	Intervención	Variable principal	Fracturas cadera (placebo vs bisfosfonato)
Liberman, 1995 ³⁸	AL 5, 10 ó 20 mg/d (20% por grupo) vs placebo (40%) n = 994	DMO y fracturas vertebrales morfométricas	No se dan datos de la fase doble ciego (2 años). Si se incluye la extensión abierta (tercer año): 0,8% vs 0,2% RAR = 0,6% HR = n.s.
Black (FIT 1), 1996 ³⁶	AL 10 mg/d vs placebo n = 2.027 n (AL) = 1.022 n (PL) = 1.005	Nuevas fracturas vertebrales morfométricas	2,2% vs 1,1% RAR = 1,1% HR = 0,49 (0,23-0,99)
Bone, 1997 ³⁹	AL 1; 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 359	DMO	Datos no publicados
Cummings (FIT 2), 1998 ³⁷	AL 10 mg/d vs placebo n = 4.432 n (AL) = 2.214 n (PL) = 2.218	Fracturas clínicas y vertebrales morfométricas	1,1% vs 0,9% RAR = 0,2% HR = n.s.
RI SEDRONATO			
Harris (VERT 1), 1999 ⁴¹	RI 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 2.458 n (PL) = 815 n (RI 2,5) = 811 n (RI 5) = 324	DMO, fracturas vertebrales morfométricas u fracturas no vertebrales	PL vs RI 5 mg/d: 1,8% vs 1,5% RAR = 0,3% HR = n.s. (incluye cadera y/o pelvis)

Reginster (VERT 2), 2000 ⁴⁰	RI 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 1.226 n (PL) = 408 n (RI 2,5) = 410 n (RI 5) = 408	DMO, fracturas vertebrales morfométricas u fracturas no vertebrales	PL vs RI 5 mg/d: 2,7% vs 2,2% RAR = 0,5% HR = n.s. (incluye cadera solo)
McClung (HIP), 2001 ⁴²	RI 2,5 ó 5 mg/d vs placebo n = 9.331 n pobl 1=5.445 n pobl 2=3.886 Abandonos: Pobl 1 = 43% Pobl 2 = 60%	Fracturas de cadera	Población 1 3,2% vs 1,9% RAR = 1,3% HR = 0,6 (0,4-0,9) RI 5; HR = n.s. RI 2,5; HR = 0,5 (0,3-0,9) Población 2 9,7% vs 7,2% RAR = 2,5% HR = n.s.
IBANDRONATO			
Chesnut (BONE), 2004 ⁴³	-Ibandronato: 2,5 mg/d (n= 982) -Ibandronato: 20 mg/días alternos/12 dosis cada 3 meses (n= 982). -Placebo (n= 982). n = 2.946	fracturas vertebrales morfométricas	Datos no publicados
ZOLEDRONATO			
Black, 2007 ⁴⁴	ZO 5 mg/año (n = 3.889) vs PL (n = 3.876) n = 7.736	fracturas vertebrales morfométricas	2,5% vs 1,4% RAR = 1,1% (PL vs ZO) HR = 0,59 (0,42-0,83)

Lyles, 2007 ⁴⁵	ZO 5 mg/año (n = 1.065) vs PL (n = 1.062)	Cualquier fractura	3,5% vs 2,0% RAR = 1,5% (PL vs ZO) HR = n.s.
---------------------------	--	--------------------	--

RAR = reducción del riesgo absoluto; HR = Hazard ratio; n.s. = diferencias no significativas

Se han realizado numerosos metanálisis de los datos de los diferentes bisfosfonatos orales^{46,47,48,49,50,51,52,53,54}. Estos metanálisis obtienen resultados diferentes al incluir unos u otros ensayos. En prevención primaria (pacientes sin fracturas previas) no han mostrado eficacia alguna. En prevención secundaria, los bisfosfonatos podrían disminuir la incidencia de fracturas de cadera, aunque con una disminución del riesgo absoluto frente al placebo en torno al 1% a tres años. Es decir, sólo una mujer de cada 100 tratadas evitaría una fractura de cadera. Recientemente se ha realizado un metanálisis⁵⁵ que obtiene un resultado similar pero que además evaluó la calidad de los ensayos, encontrándose un alto riesgo o riesgos no claros de sesgos en un 75% de los ensayos. Esto implica que la pequeña disminución de la fracturas de cadera encontrada podría ser no real o, en el mejor de los casos, estar exagerada. Los metanálisis^{50,52} que hablan de unas reducciones absolutas del riesgo del 2% se basan en extrapolaciones del riesgo a periodos superiores a la duración de los ensayos en función de diferentes fórmulas matemáticas que no han demostrado su validez³⁵.

Si la eficacia de estos medicamentos puede ser cuestionable cuando se usan en prevención secundaria, las dudas sobre su papel en prevención primaria todavía son mayores. Según un estudio interno de historias clínicas de AP en el SNS-O, aproximadamente el 70% de las mujeres que reciben medicación para la osteoporosis es para la prevención primaria de fracturas.

Incertidumbres sobre los efectos de los bisfosfonatos en fractura de cadera

Los únicos bisfosfonatos que tienen la indicación según la Agencia Española del Medicamento de prevención de las fracturas de cadera son el alendronato, el risedronato y el zoledronato (administración intravenosa). A pesar de contar con la indicación en la Ficha Técnica del medicamento existen incertidumbres sobre la eficacia de estos medicamentos en la prevención de fracturas de cadera. A continuación se señalan los aspectos más relevantes:

1) *Duración del tratamiento.*

La duración habitual de estos ensayos fue de 3 años (ver tabla 3) con algunas fases de ampliación en los que se perdía el grupo placebo y ya no se podían extraer conclusiones de su eficacia a medio o largo plazo. Tan sólo el ensayo FIT-2³⁷ llegó a los 4 años y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas de cadera entre los grupos placebo y alendronato (1,1% frente 0,9%, respectivamente).

Tabla 3. Duración de los ensayos pivotaes para la indicación de prevención de fracturas osteoporóticas de los bisfosfonatos

Estudio	Duración	Estudio	Duración
ALENDRONATO		RISEDRONATO	
Liberman, 1995 ³⁸	2 años (doble ciego) + 1 año (abierto)	Harris (VERT 1), 1999 ⁴¹	3 años
Black (FIT 1), 1996 ³⁶	3 años	Reginster (VERT 2), 2000 ⁴⁰	3 años
Bone, 1997 ³⁹	2 años	McClung (HIP), 2001 ⁴²	3 años
Cummings (FIT 2), 1998 ³⁷	4 años	ZOLEDRONATO	
IBANDRONATO		Black, 2007 ⁴⁴	3 años
Chesnut (BONE), 2004 ⁴³	3 años	Lyles, 2007 ⁴⁵	2 años

Los únicos datos a más largo plazo sobre los bisfosfonatos vienen del ensayo FLEX y un estudio de prolongación del mismo⁵⁶, en el cuál, tras 5 años de tratamiento con bisfosfonatos, se aleatorizó a continuar el tratamiento con alendronato o a un grupo con placebo. No hubo diferencias entre los grupos, con una incidencia de fracturas clínicas del 20% y una incidencia de fractura de caderas del 3,0% en ambos grupos en estudio y un RR = 1.02 (IC95%, 0.51-2.10) (ver tabla 4). En ningún momento se comparó el efecto del fármaco con placebo auténtico, ya que las mujeres del grupo placebo habían recibido el fármaco durante cinco años⁵⁷. Por ello, este ensayo no nos ofrece información sobre los efectos (beneficio/riesgo) sobre el placebo.

Estos anómalos resultados se vieron corroborados en el año 2012 cuando se publicaron los datos de otro ensayo clínico (HORIZON PFT)⁵⁸. En este caso, a las mujeres que habían estado en tratamiento con zoledronato durante tres años se les aleatorizó a continuar 3 años más con el mismo fármaco o con placebo. No hubo diferencias, y el riesgo relativo estuvo otra vez en torno a 1. Como ya pasó en el

caso del ensayo FLEX anteriormente mencionado, tampoco hubo en esta ocasión un grupo placebo real que no recibiera bisfosfonatos.

Los datos de estos dos ensayos se evaluaron de forma agregada, junto a otros datos de estudios sobre risedronato por los técnicos de la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Estadounidense del Medicamento. La conclusión fue que no hay un claro beneficio en su uso a largo plazo⁵⁹.

Hay que tener en cuenta que estos resultados no cumplen los criterios de causalidad de Bradford-Hill de gradiente biológico (relación dosis-respuesta). Esto puede indicar la presencia de un efecto umbral o de saturación, un comportamiento anómalo con el paso del tiempo o un comportamiento del fármaco muy similar al placebo.

Tabla 4. Resultados de la suspensión de los bisfosfonatos frente a la continuación del tratamiento en mujeres con tratamiento previo con bisfosfonatos durante, al menos, tres años.

Estudio	Diseño	Resultados principales
Black al. 2006	662 mujeres que recibieron tratamiento durante 5 años con alendronato en el ensayo FIT fueron aleatorizadas a continuar 5 años más (A10) o a recibir placebo (A5P5).	La variable principal fue la modificación de la DMO. Las fracturas eran una variable secundaria. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (A10 vs A5P5) ni en fracturas no vertebrales (18.9 vs 19.0) ni en las de cadera. (3.0 vs 3.0).
Black et al. 2012	1233 mujeres que recibieron tratamiento durante 3 años con zoledronato en el ensayo HORIZON PFT fueron aleatorizadas a continuar 3 años más (Z6) o con placebo (Z3P3).	La variable principal fue la modificación de la DMO. Las fracturas eran una variable secundaria. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (Z6 vs Z3P3) ni en fracturas no vertebrales (8,2 vs 7,6) ni en las de cadera (1,3 vs 1,4).

2) Eficacia en mujeres mayores de 75 años.

La mayor parte de las fracturas de cadera ocurren en mujeres mayores de 75 años, siendo la edad media superior a los 80 años. Sin embargo, la evidencia de la eficacia de los bisfosfonatos en esta población de mayor riesgo es muy escasa. Como se puede ver en la tabla 5, en los ensayos clínicos pivotaes no se incluyeron mujeres ancianas entre la población de estudio. Las indicaciones de estos fármacos y las recomendaciones de las diferentes guías de práctica clínica se fundamentan en los resultados de estos ensayos. Tan sólo

la población 2 del estudio de Mac Clung⁴² tenía una media de 83 años y, en dicha población, no hubo diferencias estadísticamente significativas a pesar de que la incidencia de fracturas de cadera en el grupo placebo fue cercana al 10%, a diferencia de los datos encontrados en la población 1 más joven en los que sí se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5. Edad de las mujeres reclutadas en los ensayos pivotaes con bisfosfonatos

Estudio	Duración	Estudio	Duración
ALENDRONATO		RISEDRONATO	
Lieberman, 1995 ³⁸	Mujeres 45-80 años (media = 64 años)	Harris (VERT 1), 1999 ⁴¹	Mujeres < 85 años (media = 69 años)
Black (FIT 1), 1996 ³⁶	Mujeres 55-81 años (media = 70 años)	Reginster (VERT 2), 2000 ⁴⁰	Mujeres < 85 años (media = 71 años)
Bone, 1997 ³⁹	Mujeres 60-85 años (media = 71 años)	McClung (HIP), 2001 ⁴²	Población 1 media = 74 años Población 2 media 83 años
Cummings (FIT 2), 1998 ³⁷	Mujeres 55-80 años (media = 68 años)	ZOLEDRONATO	
IBANDRONATO		Black, 2007 ³³	mujeres 65-89 años (media = 73)
Chesnut (BONE), 2004 ⁴³	Mujeres 55-80 años (media = 69)	Lyles, 2007 ³⁴	mujeres > 50 años (media = 75)

En el metanálisis de Musini VM et al⁶⁰ se realizó un estudio de sensibilidad en función de la edad. Se observó que sólo 3 de los 33 estudios que cumplían los criterios de calidad incluían mujeres con edades mayores de 80 años y en ninguno de los casos hubo diferencias con el placebo en la incidencia de fracturas de cadera.

En el informe público de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento en base al cuál se concede la indicación para la prevención de fracturas osteoporóticas del zoledronato⁶¹, se realizó un estudio post-hoc de la eficacia en la incidencia de fractura de cadera en función de la edad. Se utilizaron los tres grupos previamente seleccionados para otras variables: <70 años, 70-75 y >75 años. Se observó un claro aumento de los hazard ratios (pasando de 0,30 en los menores de 70 a 0,82 en los mayores de 75, con una mayor tasa de fracturas), sin llegar a ser significativa la tendencia. Ver tabla 6.

Tabla 6. Reducción del riesgo relativo de fractura de cadera en función de la edad la edad en pacientes tratados con zoledronato frente a placebo

Edad	Zoledronico n/N (tasa de eventos) ¹	Placebo n/N (tasa de eventos) ¹	Hazard ratio (IC 95%) ²	p intragrupo	p de la interacción
< 70	7/1140 (0,65)	24/1174 (2,13)	0,30 (0,13-0,70)	0,0029	1,1222
70-74	13/1238 (1,10)	25/1235 (2,30)	0,53 (0,27-1,03)	0,0556	
> 75	32/1497 (2,36)	39/1452 (2,96)	0,82 (0,51-1,32)	0,3501	

1. n es el número de pacientes con fractura de cadera a lo largo del periodo estudiado; N es el número de pacientes de cada subgrupo. La tasa de eventos está calculada según un modelo de Kaplan Meier en el mes 36.
2. El Hazard ratio del ácido zoledrónico frente al placebo se calculó utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

No hay evidencia de la eficacia de los bisfosfonatos en la población que tiene un mayor riesgo de padecer fracturas de cadera.

Existe una posible explicación para este comportamiento. Como se ha comentado anteriormente en el apartado sobre el mecanismo de acción, los bisfosfonatos tienen una mayor fijación en situaciones de importante recambio óseo y con numerosos osteoclastos activos, pero estas condiciones no son iguales en las mujeres en torno a los 70 años que a los 80 años.

3) Efectos adversos y cociente riesgo/beneficio

Cuando se comercializaron los bisfosfonatos, uno de sus principales efectos adversos descritos fue la esofagitis. Su incidencia disminuyó con las presentaciones semanales y la pauta de administración que incluía el permanecer erguido durante media hora tras tomarlos. Posteriormente, se han descrito diferentes efectos adversos que han requerido que las agencias del medicamento hayan tenido que emitir varias notas de alerta, como el incremento del dolor óseo^{62,63} o la toxicidad renal⁶⁴, entre otros, desmitificando la idea de que estos medicamentos son muy seguros.

Pero los efectos adversos que más inquietud han generado han sido los relacionados con su efecto en los huesos de las personas que han recibido el tratamiento, especialmente los que han recibido durante largos periodos de tiempo. Los más documentados han sido la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas de subtrocánter y diáfisis (fracturas atípicas de cadera). Hay que tener en cuenta que un efecto negativo de los bisfosfonatos es que se inhiben la formación de

osteoblastos. Ello supone que se va inhibiendo el proceso de formación ósea. No se puede descartar que los cambios que estos medicamentos producen en el metabolismo óseo hagan que el hueso se haga más frágil a medio plazo. La propia Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha publicado su "preocupación" sobre la posibilidad de que el tratamiento con bisfosfonatos durante 3-5 años produzcan un aumento de la incidencia de fracturas, en vez de prevenirlas⁶⁵.

Los primeros casos publicados de osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bisfosfonatos a dosis altas fue la serie de 34 casos que Marx⁶⁶ y colaboradores publicaron en 2003. Hasta entonces, era una enfermedad muy poco frecuente y relacionada con pacientes oncológicos que habían recibido altas dosis de radiaciones. Posteriormente, Ruggiero⁶⁷ y cols publicaron otra serie de 64 casos y continuó el goteo de casos. En general, se trataba de pacientes oncológicos que habían recibido altas dosis de bisfosfonatos intravenosos para la prevención de metástasis óseas. En 2005 se publicó la primera serie con 10 pacientes españoles⁶⁸.

Posteriormente, se han realizado numerosos estudios observacionales en los que se ha visto que los casos de ONM no se ceñían únicamente a los pacientes oncológicos en tratamiento con bisfosfonatos intravenosos sino que también aparecían en casos de tratamientos para la osteoporosis con bisfosfonatos orales con largos periodos de exposición a los fármacos^{69,70}. La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) publicó una alerta en relación con el uso endovenoso de bisfosfonatos⁷¹ y luego se amplió a los demás bisfosfonatos orales⁷². En ellas se avisaba a los profesionales sanitarios sobre este posible efecto adverso relacionado con el uso de estos fármacos. Según los últimos estudios, el incremento del riesgo de ONM en los usuarios de bisfosfonatos orales es de 7 casos por cada 10.000 personas-año⁷³.

En 2005, Odvina y colaboradores publicaron una serie de casos (9 pacientes) que presentaban fracturas espontáneas atípicas y habían estado en tratamiento con alendronato durante varios años (3-8)⁷⁴. Se planteó la hipótesis de que, debido al mecanismo de acción, tal vez en algunos pacientes el uso a largo plazo de los bisfosfonatos podría estar relacionado con un incremento de la incidencia de fracturas.

Desde entonces se sucedieron la publicación de diversas series de casos con las mismas características^{75,76,77,78,79,80,81,82,83,84}. En 2009 se publicó el primer estudio observacional de casos y controles con el objetivo de evaluar si el uso de bisfosfonatos se correlacionaba con las fracturas de fémur de bajo impacto. Se compararon 41 casos de fracturas de subtrocánter o diáfisis con 82 controles con fracturas de cabeza de fémur o intertrocánter, observándose una clara

correlación. En este estudio también se describió un tipo de fractura radiológica que se correlacionaba claramente con el uso de bisfosfonatos a largo plazo. En ese mismo año, se continuaron publicando más casos y series de casos de fracturas de cadera atípicas en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos^{85,86,87,88}. La posible capacidad de los bisfosfonatos para debilitar las estructuras óseas se refleja en la serie publicada por Capesi y col⁸⁹ de 7 casos de fracturas bilaterales o secuenciales en pacientes que habían recibido alendronato durante al menos 5 años. Esta serie incluyó un paciente con fractura de diáfisis bilateral simultánea y 2 pacientes con fractura secuencial tras el diagnóstico de otra fractura inicial.

Posteriormente se realizaron dos estudios de cohortes en población del norte de Europa^{90,91} en los que se observó una clara correlación entre el uso de bisfosfonatos y la aparición de fracturas de diáfisis y subtrocánter, con unos incrementos del riesgo de 17 y 47 veces. Posteriormente, en una cohorte americana⁹² también se encontró un claro incremento.

El riesgo relativo asociado al uso de bisfosfonatos es incluso mayor que el que se ha encontrado en la relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón, pero el riesgo absoluto es modesto, con un incremento⁹¹ de 11 fracturas atípicas por 10.000 personas-año en los usuarios de bisfosfonatos orales.

En 2013 se publicó un metanálisis de estudios observacionales⁹³ en el que los autores concluyen que hay una correlación entre las fracturas atípicas y el consumo de bisfosfonatos, pero que faltan datos en el subgrupo de personas con tratamientos con estos fármacos de larga duración.

Toda esta evidencia llevó a las agencias a emitir varias alertas para notificar a sus profesionales los posibles riesgos asociados a estos tratamientos incluyendo la necesidad de reevaluar el tratamiento a los 5 años⁹⁴.

Por otra parte, no hay estudios de correlación entre bisfosfonatos y estas fracturas en ninguna población mediterránea ni de bajo riesgo de sufrir fracturas de cadera osteoporóticas.

Datos de estudios observacionales sobre los efectos de los bisfosfonatos en la práctica habitual.

A pesar de que desde los años 90 estos fármacos se han utilizado masivamente, han supuesto un importante coste económico y, como hemos visto, las evidencias de su eficacia en la prevención de fracturas de cadera distan mucho de ser claras, apenas se han

publicado tres estudios observacionales valorando la eficacia de los bisfosfonatos frente a “no tratamiento” (ver tabla 7).

Todos ellos se realizaron en poblaciones nórdicas con un alto riesgo de fracturas de cadera. Se ajustó por diferentes factores de riesgo de fractura de cadera para reducir el sesgo de indicación.

En el primero, una cohorte danesa, se observó un incremento de las fracturas de cadera en los pacientes tratados con alendronato de un 45% (6 casos por cada 1.000 mujeres-año)⁹⁵. En 2010 se publicó una actualización de dicha base y se seguía observando este mayor riesgo⁹⁶. Posteriormente se han publicado los datos de un estudio de casos y controles asociado a una cohorte de mujeres suecas que habían padecido una fractura de cadera y tenían una radiografía de la fractura⁹¹. En este estudio también se encontró un mayor riesgo de padecer fracturas de cadera en las mujeres tratadas con bisfosfonatos. Este riesgo varió entre un incremento del 19% y de un 41% en términos relativos.

Tabla 7. Estudios observacionales sobre los efectos de los bisfosfonatos frente a “no tratamiento” en la incidencia de fracturas de cadera

Autores	Características del estudio	Resultados
Abrahamsen et al. ⁹⁵	Estudio de cohortes en pacientes sin fractura de cadera previa realizado en una base de datos sanitaria nacional. Pacientes que empezaron con alendronato entre 1996 y 2005, apareados por edad y sexo. Realizado en Dinamarca.	La fractura de cadera fue más frecuente en las mujeres en tratamiento con alendronato RR=1,45 (IC95%; 1,21-1,74)
Abrahamsen et al. ⁹⁶	Estudio de cohortes en pacientes sin fractura de cadera previa realizado en una base de datos sanitaria nacional. Pacientes que empezaron con alendronato entre 1996 y 2005 apareados por edad y sexo. Realizado en Dinamarca.	La fractura de cadera (cabeza o pertrocánter) fue más frecuente en los pacientes en tratamiento con alendronato. Mujeres, HR=1,37 (IC95%; 1,30-1,46). Hombres, HR=2,47 (IC95%; 2,07-2,95).
Schilcher et al. ⁹¹	Estudio de casos y controles anidado a una cohorte en mujeres con fractura de cadera y control radiográfico en Suecia	En los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos se observó un incremento en las fracturas de cabeza de fémur, RR=1,19 (IC95%; 1,09-1,29) y de trocánter, RR=1,41 (IC95%; 1,29-1,54).

También existen varios datos de estudios ecológicos que hacen surgir dudas sobre la posible eficacia de estos fármacos en el mundo real. Así, se ha publicado un estudio en el que se evalúa el impacto de la

prescripción de diferentes medicaciones para la osteoporosis y la incidencia de fracturas de cadera. A pesar de las importantes diferencias en su uso, no se encontró ninguna correlación con las tasas de fracturas de cadera, ni en hombres, ni en mujeres, ni en ninguno de los diferentes grupos etáreos analizados⁹⁷.

Así mismo, se realizó un estudio “antes-después” en el que se valoró el efecto de un plan específico de incremento y optimización del uso de bisfosfonatos en la reducción de fracturas de cadera. En este estudio, realizado en Alemania, no se encontró una reducción de las fracturas de cadera a pesar de optimizar el tratamiento y de tratar con bisfosfonatos a numerosos pacientes con elevado riesgo de fractura⁹⁸. Los autores concluyen que la ausencia del efecto se podría deber a la baja adherencia al tratamiento o a que la población sobre la que se hizo la intervención fue muy diferente de la de los ensayos clínicos (muy seleccionada y no representativa del mundo real en este último caso).

Consumo de bisfosfonatos en Navarra y en España

El consumo de bisfosfonatos presentó un continuo aumento desde su comercialización hasta el año 2010, con un importante número de personas en tratamiento. Así según los datos de la base de datos de BIFAP en este año 2 de cada 100 personas incluidas en la base (de todas las edades) tenían prescrito un bisfosfonato, entre las mujeres este dato se doblaba. Ver figuras 2 y 3.

Desde entonces, debido a las alertas emitidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios su consumo ha bajado, pero todavía era superior a 25 mujeres de cada 1.000 incluidas en la base en 2013. Unos niveles de exposición muy importantes.

Figura 2. Proporción de individuos en tratamiento con bisfosfonatos en el SNS-O

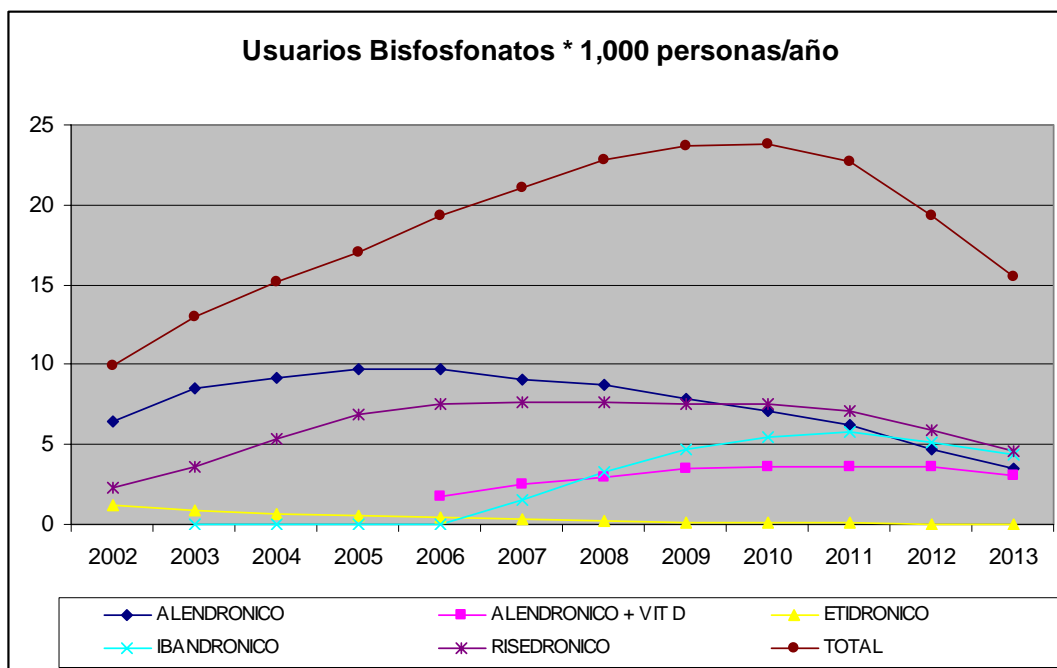
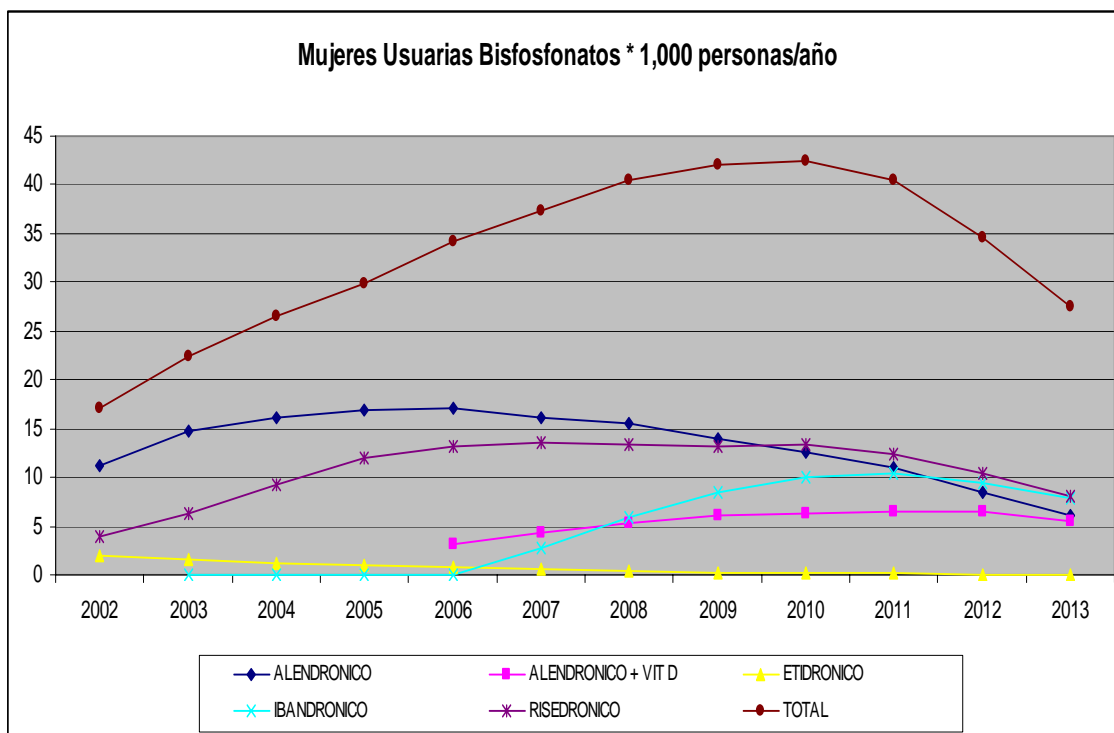


Figura 3. Proporción de mujeres en tratamiento con bisfosfonatos en el SNS-O



JUSTIFICACIÓN

Los bisfosfonatos son unos fármacos con muchos años en el mercado y han evidenciado de una manera consistente que incrementan los niveles de DMO, así como que disminuyen las fracturas vertebrales, principalmente las morfométricas en ensayos de corta duración (hasta 3 años).

Entre los aspectos relevantes de la evidencia actual sobre los efectos de los bisfosfonatos en la incidencia de fractura de cadera, cabrían destacar los siguientes:

- La pequeña magnitud de la reducción del riesgo observada en algunos ensayos y metanálisis, así como la inconsistencia de los datos cuando se comparan los resultados de diferentes ensayos.
- Las especiales características de la población estudiada, muy diferentes de la población real que se fractura la cadera. Además, merece la pena destacar que en los ensayos prácticamente no se incluyen mujeres mayores de 75-80 años que son, precisamente, quienes cuentan con mayor riesgo de fractura debido a su avanzada edad.
- La corta duración de los ensayos, hasta tres años, cuando los tratamientos en la práctica clínica habitual se prolongan durante mucho más tiempo.
- Los resultados contradictorios encontrados en los ensayos clínicos en los que se evaluó la continuación del fármaco frente a su retirada tras un periodo de entre 3 y 5 años de tratamiento.
- Los efectos adversos que se han ido describiendo. Es especialmente relevante la aparición de problemas óseos, que es incoherente con la teoría de que los bisfosfonatos refuerzan la estructura del hueso.
- La ausencia de datos claros de la eficacia o seguridad en población española, una población mediterránea, con una mayor exposición solar y menores tasas de fracturas de cadera.

- La poca evidencia de su eficacia en el mundo real, con datos en principio sorprendentes de incrementos de la incidencia de fracturas en estudios observacionales.

En estas circunstancias, se justifica la realización de un estudio observacional de casos y controles asociados a una cohorte (BIFAP) para evaluar los efectos de estos fármacos en la incidencia de fractura de cadera y fracturas atípicas (subtrocánter y diáfisis) en una población de bajo riesgo de fractura como es la española.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

1. Estudiar la asociación entre el uso de bisfosfonatos orales en atención primaria y el riesgo de sufrir una primera fractura de cadera en mujeres mayores de 65 años.
2. Estudiar la asociación entre los bisfosfonatos orales en atención primaria y el riesgo de sufrir una primera fractura de cadera atípica (diáfisis o cabeza de fémur) en mujeres mayores de 65.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar la asociación entre los diferentes principios activos (alendronato, risedronato, etidronato o ibandronato) con el riesgo de fractura de cadera y fractura atípica.
2. Estudiar la asociación entre la duración del tratamiento con bisfosfonatos orales y el riesgo de fractura de cadera y fractura atípica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñaron dos estudios de casos y controles anidados a una cohorte al ser el diseño más eficiente para poder evaluar su eficacia en las condiciones de práctica clínica habitual. En uno de ellos se evaluó los efectos de los bisfosfonatos en la incidencia de fracturas de cadera y, en el otro, los resultados sobre fracturas atípicas.

Se utilizó la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Esta base longitudinal poblacional, que comenzó en 2001, incluye información de las historias clínicas anonimizada de atención primaria de más de 3,2 millones de pacientes del SNS de España y más de 18.000 médicos, lo que supone más de 13,7 millones de personas-año de seguimiento⁹⁹. Está dirigida y diseñada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) para poder realizar estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia¹⁰⁰.

Los pasos seguidos fueron:

1. Definición de la cohorte, la población que se va a seguir.
2. Detección de los casos: mujeres con fractura de cadera o atípica y validación de los mismos. En esta validación los investigadores desconocían si los posibles casos habían sido expuestos a bisfosfonatos o no. La validación fue mediante doble comprobación y, en todos los casos, un epidemiólogo de la AEMyPS del equipo de BIFAP participó en la validación. La fecha de la primera fractura se consideró como la fecha índice. Se diferenciaron las fracturas de diáfisis y subtrocánter del resto de fracturas de cadera.
3. Selección de 5 controles sin historia de fractura de cadera en la fecha índice por cada caso. Se emparejaron por la misma edad y año calendario de incorporación en la base de datos (BIFAP).
4. Extracción de los factores de confusión de los casos y controles y evaluación del factor de exposición.

Definición de la cohorte o población de estudio.

Criterios de inclusión

La población sobre la que se realiza el estudio son las mujeres mayores de 65 años ya que presentan la mayor incidencia de fracturas de cadera y es donde se han realizado los ensayos clínicos de los bisfosfonatos.

Para ello se seleccionaron los pacientes de la base BIFAP que cumplieran los siguientes criterios:

1. Edad: \geq 65 años
2. Sexo: Femenino
3. Período de estudio: 01/01/2005-31/12/2008.
4. Tiempo de registro con el médico: un año y con criterios de calidad de información de las historias/utilización de recursos:
 - Que tengan algún tipo de información 1 año antes del inicio del seguimiento del paciente.
 - Que tengan al menos una prescripción en el año anterior al inicio del seguimiento del paciente.

Criterios de exclusión.

1. Enfermedad de Paget: Cualquier paciente en cuya historia aparecieran los siguientes diagnósticos CIAPs

CIAPBIFAP	DESCRIPCION	Campo de búsqueda
L99.32	ENFERMEDAD PAGET (DEL HUESO) NC	DI, CN, NT*
L99.44	PAGET, INFERMEDAD DE	DI, CN, NT

* Di= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

O

La siguiente relación de textos:

TÉRMINO	PATRÓN	Campo de búsqueda
Paget	Like	DI, CN, NT

2. Cáncer y VIH:

Se utilizó el algoritmo predefinido de BIFAP por el que se identifican todos los diagnósticos de cáncer o VIH en texto libre y en los campos de diagnóstico, condicionantes o antecedentes.

3. Fractura de cadera (L75) previa al inicio del período de estudio (01/01/2005).
4. Fractura de cadera por accidente con un vehículo motorizado o por traumatismo violento. (por ejemplo caída con bicicleta, desde una altura, etc.).

Estos pacientes presentan un riesgo mayor de fractura de cadera y el uso de bisfosfonatos es para otra indicación, por lo que su inclusión hubiera supuesto un sesgo en contra del tratamiento farmacológico. Así mismo, también estaban excluidos de los ensayos en los que se evaluó la eficacia de este grupo terapéutico en la prevención de fracturas osteoporóticas.

1. Identificación de casos de Fractura de cadera.

Criterios para la detección de los casos de fracturas de cadera y atípicas (subtrocánter y diáfisis).

Debido a las características de las historias clínicas de primaria, orientadas a una mayor versatilidad y a la ausencia de unos criterios estrictos de codificación de las patologías, las fracturas de cadera podrían aparecer en diferentes campos. Lo más frecuente es encontrarlas codificadas como un episodio CIAP de fractura de cadera, pero también se pueden localizar dentro de otros campos, como un comentario, condicionante, antecedente, etc.

Para optimizar la sensibilidad de la búsqueda y minimizar los falsos negativos, se decidió ampliar la búsqueda a los siguientes campos.

Relación de códigos CIAP

CIAP	DESCRIPCIÓN	Campo de búsqueda
L75.0	FRACTURA FEMUR / CADERA	DI, CN, NT*
L75.1	FRACTURA CADERA NC	DI, CN, NT
L75.2	FRACTURA CUELLO FEMORAL	DI, CN, NT
L75.3	FRACTURA DIAFISIS FEMORAL	DI, CN, NT
L75.4	FRACTURA FEMUR	DI, CN, NT

L75.5	FRACTURA CONDIL FEMORAL	DI, CN, NT
-------	-------------------------	------------

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Búsqueda de Textos, términos a buscar:

TERMINO	PATRON ^x	Campos de búsqueda
FRACTURA CADERA	Distancia máxima entre las 2 palabras: 7 palabras	DI,CN,NT,CM,IN,RA, RV
FRACTURA FEMUR	Distancia máxima entre las 2 palabras: 7 palabras	DI,CN,NT,CM,IN,RA, RV
FRACTURA FEMORAL	Distancia máxima entre las 2 palabras: 7 palabras	DI,CN,NT,CM,IN,RA, RV
FRACTURA MALUC	Distancia máxima entre las 2 palabras: 7 palabras	DI,CN,NT,CM,IN,RA, RV
TRAUMAT CADERA	Distancia máxima entre las 2 palabras: 5 palabras	DI,CN,NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes, CM comentario, IN= interconsultas, RA= radiología, RV Reacción adversa.

Además de los pacientes que tenían un código CIAP de fractura de cadera se evaluó si otros grupos de pacientes debían ser o no validados para la identificación de los casos. Para ello se realizó un muestreo entre los pacientes sin fracturas de cadera y se vio el número de historias que en realidad sí presentaban una fractura y, por tanto, deberían considerarse como casos. Los resultados están en la siguiente tabla:

Grupo	Nº historias que cumplen criterio	Nº historias revisadas	Nº casos	Comentario
CIAP L13 (Signo/Síntoma de cadera)	27085	10	0	No incluir criterio

CIAP N17 (Vértigo/Vahido)	1716	10	0	No incluir criterio
Texto "traumatismo" "cadera" con una distancia máxima entre las 2 palabras de 5 en comentarios	443	10	0	No incluir criterio
Texto "traumatismo" "cadera" con una distancia máxima entre las 2 palabras en el literal del diagnóstico	85	10	2	Incluir el criterio
Texto "traumatismo" "cadera" con una distancia máxima entre las 2 palabras de 5 en la interconsulta	31	10	0	No incluir criterio

Clasificación de los casos:

En el proceso de validación, los casos se clasificaron en:

- Probable: En la historia clínica los datos avalaban que la persona había sufrido una fractura de cadera y no había ningún criterio de exclusión.
- Dudoso: No está claro si la ha sufrido o no, o cuándo ha sido. Según el motivo, se codificó en:
 - 1.- Datos Insuficientes
 - 2.- Sin Información
 - 9.- Pendiente revisión por experto
- No caso: El paciente no ha sufrido una fractura de cadera incidente o presenta algún otro criterio de exclusión. Se codificó como:
 - 1.- Caso prevalente
 - 2.- Criterios de exclusión
 - 3.- Fractura de familiar
 - 4.- Otras fracturas (no fractura de cadera);

5.- Otros diagnósticos

Así mismo, se cumplimentó un formulario que recogía la localización de los casos probables, clasificándolos como:

1. Cadera
2. Cuello de fémur
3. Cabeza de fémur
4. Pertrocanterea/Intertrocanterea
5. Subtrocanterea (fracturas atípicas)
6. Diáfisis (fracturas atípicas)
7. Epífisis inferior/tercio distal
8. Múltiple de fémur (considerados como no casos)
9. Fémur (considerados como no casos)
10. Otras fémur (especificar) (considerados como no casos)
11. Otras varias

También se registró el contenido del campo "comentarios a la localización", donde se ofrece información más específica, especialmente en las categorías 8, 10 y 11 de la variable "localización". Las fracturas de las categorías 5 y 6, subtrocanter y diáfisis, fueron utilizadas para el estudio de las fracturas atípicas.

Fecha índice:

La fecha índice fue la fecha del ingreso hospitalario por la fractura de cadera. Esta se obtuvo por defecto por el filtro, en función de la fecha del diagnóstico CIAP o de la introducción del texto.

En la validación se comprobó dicha fecha y si se detectaba que la fecha de asignada no era la correcta, se procedió a su modificación y fue esta fecha corregida la que se consideró como fecha índice final.

Selección de los controles:

Se seleccionó de forma aleatoria una muestra de controles dentro la misma población de la que se obtuvieron los casos (es decir, de la cohorte de inicio). Los controles fueron mujeres sin antecedentes de fractura de cadera. Se emparejaron con los casos por edad y fecha calendario (mes y año; con un intervalo de ± 2 meses) de incorporación a BIFAP. Esto asegura que, tanto casos como controles, cuentan con el mismo tiempo de seguimiento en la base. La fecha índice de los controles fue la misma que la de los casos a los que estaban emparejados.

Se obtuvieron 5 controles por cada caso para optimizar la potencia estadística del estudio y su eficiencia. Si no se podían encontrar

controles suficientes por las peculiaridades de edad y año calendario los casos fueron descartados.

Variable de exposición:

La variable de exposición fue el uso de bisfosfonatos antes de la fecha índice, obtenida mediante una búsqueda informatizada en la base de datos. Se consideró cualquier presentación comercial oral de los siguientes principios activos: alendronato (M05BA04) risedronato (M05BA07), etidronato (M05BA01) alendronato+vitamina D (M05BB) o ibandronato (M05BA06).

La prescripción de estos principios activos debía estar siempre corroborado por la constancia de impresión de recetas de los fármacos en estudio.

Se recogieron la siguiente información:

Principio activo: Bisfosfonato que se ha utilizado.

Medicamento prescrito: Presentación comercial prescrita.

Dosis prescrita: Dosis del bisfosfonato en cada receta.

Duración de la medicación: Días que la presentación comercial cubre.

Fecha de inicio: Fecha en la que aparece la primera receta de bisfosfonato. Hay una por cada principio activo.

Fecha última dispensación: Fecha en la que aparece el último registro.

Duración acumulada del tratamiento: Suma total de días reales que el tratamiento prescrito cubre (sumatorio de número de prescripciones x la duración de cada medicación prescrita) ya sea de forma acumulada o no.

Duración del tratamiento continuado: Días que el paciente ha tomado la medicación de forma continuada desde la más cercana que encuentra a la fractura de cadera. Se entiende como "toma de forma continuada" si los días transcurridos entre una receta impresa y la última toma de la receta impresa precedente es menor que la predefinida (Intervalo entre recetas =90, ver más abajo)

Ejemplo: en un caso determinado, la variable días ="29" y la variable duración="250" significa que 29 días antes de la fractura fue cuando finalizó la última receta de interés y ese medicamento lo estaba

tomando sin interrupción desde 250 días antes (o con interrupciones de menos de 90 días).

Tiempo desde la primera prescripción: tiempo transcurrido desde la primera prescripción hasta la fecha índice en los casos o controles.

Clasificación de la exposición:

Se midió la duración del tratamiento con bisfosfonatos para ver si existía alguna correlación con su eficacia y seguridad. Debido a las peculiaridades farmacocinéticas de estos fármacos (se acumula en hueso) se realizaron las siguientes tres categorizaciones:

Categorización en “no expuestos” y “expuestos” (consumidores actuales, recientes y pasados). Definidos como:

- No expuestos: cuando no existe constancia de prescripción alguna de bisfosfonatos antes de la fecha índice.
- Expuestos, se catalogan a su vez en:
 - Consumidores actuales: los casos o controles en los que se estima que la duración de su última prescripción cubría hasta la fecha índice o cuando su finalización se había producido en un periodo inferior a 30 días antes de dicha fecha índice.
 - Consumidores recientes: los casos o controles en los que se estima que la duración de su última prescripción se había producido en un periodo entre 30 y 180 días antes de dicha fecha índice.
 - Consumidores pasados: los casos o controles en los que se estima que la duración de su última prescripción se había producido en un periodo superior a 180 días antes de dicha fecha índice.

Categorización según el tiempo acumulado en tratamiento.

Los pacientes expuestos se categorizaron en tres grupos:

Pacientes con tiempos acumulados inferiores a 1 año: todos aquellos casos y controles considerados como expuestos cuyo sumatorio acumulado de días en tratamiento con bisfosfonatos fue inferior a un año (365 días).

Pacientes con tiempos acumulados entre 1 año y 3 años: todos aquellos casos y controles considerados como expuestos cuyo

sumatorio acumulado de días en tratamiento con bisfosfonatos fue superior a un año (365 días) e inferior a 3 años (1.095 días)

Pacientes con tiempos acumulados superior a 3 años: todos aquellos casos y controles considerados como expuestos cuyo sumatorio acumulado de días en tratamiento con bisfosfonatos fue superior a 3 años (1.095 días)

No se exigió que fuera continuada la duración del tratamiento al tener en cuenta las características farmacocinéticas de los bisfosfonatos

Categorización según el tiempo desde la primera prescripción.

Los pacientes expuestos se categorizaron en tres grupos:

Pacientes con tiempos desde la primera prescripción inferiores a 1 año: todos aquellos casos y controles considerados como expuestos cuyo tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos y la fecha índice fue inferior a un año (365 días).

Pacientes con tiempos desde la primera prescripción entre 1 año y 3 años: todos aquellos casos y controles considerados como expuestos cuyo tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos y la fecha índice fue superior a un año (365 días) e inferior a 3 años (1.095 días)

Pacientes con tiempos desde la primera prescripción superiores a 3 años: todos aquellos casos y controles considerados como expuestos cuyo tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos y la fecha índice fue superior a 3 años (1.095 días)

Factores o variables de ajuste:

Debido al carácter observacional del estudio, en el que no se aleatorizan los pacientes, el riesgo de sesgo es muy elevado. Para minimizarlo se realiza el ajuste por las posibles variables de confusión¹⁰¹. Al tratarse de una base médica de atención primaria, tiene una importante capacidad para poder realizar el ajuste por un gran número de variables recogidas en la historia clínica. En función de cada patología, se realizó la búsqueda centrándola únicamente en los CIAP o ampliándola también a los textos libres para incrementar la sensibilidad de la búsqueda.

Los factores de confusión fueron:

- Datos generales del paciente:

- IMC
- Tabaquismo
- Comorbilidades:
 - Anomalías congénitas del aparato locomotor.
 - Tuberculosis ósea
 - Síndrome de malabsorción
 - Alteraciones tiroideas
 - Alcoholismo
 - Enfermedad de Parkinson
 - Demencia o enfermedad de Alzheimer
 - Incapacidad o minusvalía
 - Accidente cerebrovascular (ACV), ictus o apoplejía
 - Insuficiencia renal o paciente en diálisis
 - Epilepsia
 - Enfermedad de Cushing
 - Artritis reumatoide
 - Diabetes
 - Fracturas óseas previas, (los pacientes con fracturas de cadera prevalentes fueron eliminados al ser un criterio de exclusión.
- Medicación Concomitante
 - Fármacos hipnóticos y sedantes, (N05C)
 - Ansiolíticos (N05B)
 - Corticoides, excluyendo los inhalados (H02AA, H02AB, H02BX, A07EA, M01B)
 - Antihipertensivos (C02, C03, C07, C08, C09)
 - Tiazolidindionas (A10BG)
 - Inhibidores de la bomba de protones (A02BC) y antagonistas del receptor H2 (A02BA)
 - Antidepresivos (N06A y N06CA)
 - Terapia Hormonal Sustitutiva (G03CA, G03CX, G03DA, G03FA, G03FB)
 - Raloxifeno (G03X)

Datos generales del paciente

IMC

La estrategia de búsqueda fue la detección de datos sobre "peso y talla" o IMC, seleccionando el dato más cercano a la fecha del evento. La variable utilizada fue el IMC y, en los casos en que se obtuvo la información de peso y talla, se calculó el IMC a partir de ambas variables. Se categorizó a los pacientes en cinco grupos según el IMC fuera <20; 20-25; 25-30; >30 y "no recogido".

Tabaco

Variable categórica: Si/No/Exfumador.

Comorbilidades:

Se ajustó por las siguientes patologías si constaban en la Historia Clínica del paciente antes de la fecha índice.

1. Anomalías congénitas aparato locomotor:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	Campo de búsqueda*
L82.19	DISPLASIA CONGENITA DE CADERA	DI, CN, NT
L82.20	ENFERMEDAD LUXANTE DE CADERA	DI, CN, NT
L82.21	LUXACIÓN CONGENITA DE CADERA	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

2. Tuberculosis ósea:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS
A70.5	TUBERCULOSIS HUESO	DI, CN, NT
A70.15	POTT, MAL DE (TBC VERTEBRAL)	DI, CN, NT
L76.10	FRACTURA POTT, DE (COLUMNA)	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos:

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS*
TUBERCU HUESO	Distancia máxima entre	DI, CN, NT

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS*
	las 2 palabras: 4 palabras	
TUBERCU OSEA	Distancia máxima entre las 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT
TUBERCU VERTEBRAL	Distancia máxima entre las 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT
TBC HUESO	Distancia máxima entre las 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT
TBC OSEA	Distancia máxima entre las 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT
TBC VERTEBRAL	Distancia máxima entre las 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

3. Síndrome de Malabsorción:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	Campo de búsqueda*
D99.26	SÍNDROME MALABSORCIÓN	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

4. Alteraciones tiroideas:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCION	CAMPOS*
T15.1	AUMENTO, AUMENTADO. TIROIDES	DI, CN, NT
T15.2	MASA, TIROIDEA NC	DI, CN, NT
T15.3	TIROIDES BULTO	DI, CN, NT
T72.1	ADENOMA TIROIDES, DE	DI, CN, NT
T72.2	NEOPLASIA BENIGNA TIROIDES	DI, CN, NT
T81.0	BOCIO NC	DI, CN, NT

CIAPBIFAP	DESCRIPCION	CAMPOS*
T81.1	BOCIO, NC	DI, CN, NT
T81.2	NODULO TIROIDEO SIN TIROTOXICOSIS	DI, CN, NT
T81.3	TIROIDES ENGROSAMIENTO	DI, CN, NT
T81.4	TIROIDES NODULO	DI, CN, NT
T81.5	GOLL EUTIROIDAL	DI, CN, NT
T81.6	GOLL HOMOGENI	DI, CN, NT
T81.7	GOLL NORMOFUNCIONANT	DI, CN, NT
T85.1	BASEDOW, ENF. DE	DI, CN, NT
T85.2	BOCIO, CON HIPERTIROIDISMO (TIROTOX.) NC	DI, CN, NT
T85.3	BOCIO, MULTINODULAR TOXICO NC	DI, CN, NT
T85.4	GRAVES, ENFERMEDAD DE	DI, CN, NT
T85.5	HIPERTIROIDISMO	DI, CN, NT
T85.6	HIPERTR., HIPERTROFICO TIROIDEA (TIROTOXICA)	DI, CN, NT
T85.7	NODULO TIROIDEO TIROTOXICO	DI, CN, NT
T85.8	TIROTOXICOSIS	DI, CN, NT
T85.9	ADENOMA TOXICO	DI, CN, NT
T85.10	BOCIO NODULAR TOXICO	DI, CN, NT
T85.11	HIPERTIROIDISMO PRIMARIO	DI, CN, NT
T85.12	HIPERTIROIDISMO SECUNDARIO	DI, CN, NT
T85.13	TEMPESTA TIROIDAL	DI, CN, NT
T80.4	HIPOTIROIDISMO CONGENITO	DI, CN, NT
T86.1	HIPOTIROID. (ADQ./CONG.)	DI, CN, NT
T86.2	MIXEDEMA	DI, CN, NT
T86.3	HIPOTIROIDISMO	DI, CN, NT
T86.4	COMA MIXEDEMATOSO	DI, CN, NT

CIAPBIFAP	DESCRIPCION	CAMPOS*
T86.5	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO	DI, CN, NT
T86.6	HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO	DI, CN, NT
T86.7	HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	DI, CN, NT
T86.8	HIPOTIROIDISMO TERCARIO	DI, CN, NT
T86.9	HIPOTIROIDISME SUBCLÍNÍC	DI, CN, NT
T99.16	HASHIMOTO, ENFERM. DE	DI, CN, NT
T99.19	LESION TIROIDES NC	DI, CN, NT
T99.23	TIROIDITIS	DI, CN, NT
T99.33	TIROIDITIS DE DE QUERVAIN	DI, CN, NT
T99.34	TIROIDITIS DE HASHIMOTO	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de textos:

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS*
TIROIDITIS	LIKE	DI, CN, NT
BOCIO	LIKE	DI, CN, NT
HIPERTIROIDISMO	LIKE	DI, CN, NT
HIPOTIROIDISMO	LIKE	DI, CN, NT
TIROIDECTOMIA	LIKE	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

5. Alcoholismo:

En este caso, además de los diagnósticos tanto codificados por CIAP como en texto libre en diferentes campos, numerosas historias clínicas tienen campos específicos, denominados DGP (datos generales del paciente), en los que se recoge la cantidad media de alcohol que ingiere el paciente. Para poder ajustar por este parámetro, existe un algoritmo predefinido de BIFAP validado en otros estudios previos. Es una variable categórica "alcoholismo sí/no".

6 Enfermedad de Parkinson:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
N87.0	PARKINSON	DI, CN, NT
N87.1	ENFERMEDAD PARKINSON, DE NC	DI, CN, NT
N87.2	PARALISIS AGITANTE (PARKINSON)	DI, CN, NT
N87.3	PARKINSONISMO	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de textos:

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS	Comentario*
PARKINSON	LIKE	DI, CN, NT	Que no tengan la palabra Wolf

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

7 Demencia o enfermedad de Alzheimer

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
P70.1	ALZHEIMER, ENF. DE	DI, CN, NT
P70.2	DEMENCIA. Véase PSICOSIS	DI, CN, NT
P70.3	DEMENCIA. Véase PSICOSIS ENF. DE ALZHEIMER	DI, CN, NT
P70.4	ENFERMEDAD ALZHEIMER NC	DI, CN, NT
P70.9	SENIL DEMENCIA	DI, CN, NT
P70.10	DEMENCIA VASCULAR	DI, CN, NT
P70.11	DEMÈNCIA ATÈROSCLERÒTICA	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos:

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS*
DEMENCIA	LIKE	DI, CN, NT
ALZHEIMER	LIKE	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

8 Incapacidad o minusvalía:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
A28.1	INCAPACIDAD (MINUSV.) NC	DI, CN, NT
L28.0	DISCAPACIDAD MINUSVALIA AP LOCOMOTOR	DI, CN, NT
L28.1	DIFICUL. ANDAR	DI, CN, NT
L28.2	INCAPACIDAD (MINUSV.) NC APARATO LOCOMOTOR	DI, CN, NT
L28.3	INCAPACIDAD ANDAR	DI, CN, NT
L28.4	PROBLEMA DEAMBULACION NC	DI, CN, NT
L28.6	DEAMBULACIÓN DIFICULTOSA	

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

9 Accidente cerebro vascular (ACV), ictus o apoplejía:

Relación de CIAPs:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
K90.0	ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL AVC	DI, CN, NT
K90.1	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NC	DI, CN, NT
K90.2	CEREBROVASCULAR ACCIDENTE	DI, CN, NT
K90.3	CONVULSIONES POR APOLEJIA	DI, CN, NT

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
K90.4	CRISIS (CONVULSIONES) APOPLEJIA	DI, CN, NT
K90.5	EFFECTO TARDIO CEREBROVASCULARES	DI, CN, NT
K90.6	EMBOLISMO (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)	DI, CN, NT
K90.7	EPIDURAL, HEMORRAGIA	DI, CN, NT
K90.8	HEMORRA., SANGR. NC CEREBRAL/ICTUS	DI, CN, NT
K90.9	HEMORRA., SANGR. NC EPIDURAL	DI, CN, NT
K90.10	HEMORRA., SANGR. NC INTRACRANEAL	DI, CN, NT
K90.11	HEMORRA., SANGR. NC MENINGEA	DI, CN, NT
K90.12	HEMORRA., SANGR. NC SUBARACNOIDEA	DI, CN, NT
K90.13	HEMORRA., SANGR. NC SUBDURAL	DI, CN, NT
K90.14	INFARTO CEREBRAL	DI, CN, NT
K90.15	OCLUSION (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)	DI, CN, NT
K90.16	PARALISIS POSTATAQUE CEREBRAL (POSTICTAL)	DI, CN, NT
K90.17	RUPTURA INTRACRANEAL (VASO)	DI, CN, NT
K90.18	RUPTURA VASO SANGUIN., CEREB.	DI, CN, NT
K90.19	SUBDURAL, HEMORRAGIA	DI, CN, NT
K90.20	TROMBOSIS CEREBRAL (ICTUS)	DI, CN, NT
K90.21	AVC HEMORRÀGIC	DI, CN, NT
K90.22	AVC ISQUÈMIC	DI, CN, NT
K90.23	AVC TROMBÒTIC	DI, CN, NT
K90.24	CEREBRAL, HEMORRÀGIA	DI, CN, NT
K90.25	CONVULSIONES PER ICTUS	DI, CN, NT
K90.26	CONVULSIONES SECUNDÀRIES A AVC	DI, CN, NT
K90.27	HEMATOMA SUBDURAL	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos

TÉRMINO	PATRÓN**	CAMPOS*
ACV	OWA	DI, CN, NT
AVC	OWA	DI, CN, NT
ACVA	OWA	DI, CN, NT
A.C.V	OWA	DI, CN, NT
A.V.C	OWA	DI, CN, NT
ICTUS	OWA	DI, CN, NT
ACC CEREBROV	Distancia máxima entre 2 palabras: 1 palabras	DI, CN, NT
INFART CEREBRAL	Distancia máxima entre 2 palabras: 3 palabras	DI, CN, NT
INFART LACUNAR	Distancia máxima entre 2 palabras: 3 palabras	DI, CN, NT
INFARTO ISQUEMICO	LIKE	DI, CN, NT
INFART ISQUEMIC	LIKE	DI, CN, NT
INFART HEMORRAGI	Distancia máxima entre 2 palabras: 1 palabras	DI, CN, NT
HEMORRAG CEREB	Distancia máxima entre 2 palabras: 2 palabras	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

** OWA (Ordered weighted Avering)¹⁰²

10. Insuficiencia renal o paciente en diálisis:

Relación de CIAPs

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
U99.5	FALLO RENAL	DI, CN, NT
U99.13	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	DI, CN, NT
U99.14	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	DI, CN, NT

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
U99.15	FRACASO RENAL AGUDO	DI, CN, NT
U99.16	FRACASO RENAL CRONICO	DI, CN, NT
U99.24	RONYÓ, INSUFICIENCIA	DI, CN, NT
U99.5	FALLO RENAL	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS*
DIALISIS	LIKE	DI, CN, NT
TRANSPLANTE RENAL	Distancia máxima entre 2 palabras: 2 palabras	DI, CN, NT
TRANSPLANTE RIÑÓN	Distancia máxima entre 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT
TRASPLANTE RENAL	Distancia máxima entre 2 palabras: 2 palabras	DI, CN, NT
TRASPLANTE RIÑÓN	Distancia máxima entre 2 palabras: 4 palabras	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

11 Epilepsia:

Relación de CIAPs

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
N88.0	EPILEPSIA TODAS	DI, CN, NT
N88.1	AUSENCIA (COMPL./PARCI.) (EPILEPSIA)	DI, CN, NT
N88.2	AUSENCIA (COMPL./PARCI.) (EPILEPSIA) CONGENITA	DI, CN, NT
N88.3	CONVULSIONES EPILEPTICAS	DI, CN, NT
N88.4	CRISIS (CONVULSIONES) EPILEPTICA	DI, CN, NT
N88.5	EPILEPSIA (CUALQUIER TIPO)	DI, CN, NT

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
N88.6	GRAN MAL (ESTADO DE)	DI, CN, NT
N88.9	CRISI D' ABSENCIA (COMPLEXA/PARCIAL) (EPILEPSIA)	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS
EPILEPSIA	LIKE	DI, CN, NT

12. Enfermedad de Cushing.

Relación de CIAPs

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
T99.10	CUSHING, SINDROME DE	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS
CUSHING	LIKE	DI, CN, NT

13 Artritis reumatoide.

Relación de CIAPs

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
L88	ARTRITIS REUMATOIDE	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

Relación de Textos

TÉRMINO	PATRÓN	CAMPOS
ARTRITIS REUMATOIDE	LIKE	DI, CN, NT

14 Diabetes

Relación de CIAPs

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
T89.0	DIABETES MELLITUS DM TIPO 1	DI, CN, NT
T89.1	DIABETES MELLITUS DM TIPO 1	DI, CN, NT
T89.2	DIABETES MELLITUS DM TIPO 1 (EXC. EMBARAZO)	DI, CN, NT
T90.0	DIABETES	DI, CN, NT
T90.1	COMA DIABETICO	DI, CN, NT
T90.2	DIABETES MELLITUS	DI, CN, NT
T90.3	DIABETES MELLITUS COMPLICADA (EXC. RETINOP)	DI, CN, NT
T90.4	DIABETES MELLITUS TIPO I	DI, CN, NT
T90.5	DIABETES	DI, CN, NT
T90.6	ACIDOSIS LACTICA	DI, CN, NT
T90.7	CETOACIDOSIS DIABETICA	DI, CN, NT
T90.8	COMA HIPERGLUCEMICO	DI, CN, NT
T90.9	COMA HIPEROSMOLAR NO CETOSICO	DI, CN, NT
T90.11	DIABETES MELLITUS TIPO II ADO	DI, CN, NT
T90.12	DIABETES MELLITUS TIPO II NC	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

14 Fracturas previas:

CIAPBIFAP	DESCRIPCIÓN	CAMPOS*
L72.0	FRACTURA RADIO/CUBITO	DI, CN, NT
L72.1	COLLES, FRACTURA DE	DI, CN, NT
L76.1	FRACTURA BASE DE CRANEO	DI, CN, NT
L76.2	FRACTURA CARA, HUESOS DE LA	DI, CN, NT
L76.3	FRACTURA CLAVICULA	DI, CN, NT
L76.4	FRACTURA COSTILLAS	DI, CN, NT
L76.5	FRACTURA CRANEO	DI, CN, NT
L76.6	FRACTURA HUESOS DE LA CARA	DI, CN, NT
L76.7	FRACTURA HUMERO	DI, CN, NT
L76.8	FRACTURA OTRAS, SIN ESPECIF. REG.	DI, CN, NT
L76.9	FRACTURA PELVICA	DI, CN, NT
L76.10	FRACTURA POTT, DE (COLUMNA)	DI, CN, NT
L76.11	FRACTURA ROTULA	DI, CN, NT
L76.12	FRACTURA VERTEBRAL, COLUMNA	DI, CN, NT
L76.13	LESION CABEZA (CONC./CONT.) FRACTURA NC	DI, CN, NT
L76.14	LESION SISTEMA LOCOMOTOR FRACTURA NC	DI, CN, NT
L76.15	FRACTURA COLUMNA CERVICAL	DI, CN, NT
L76.16	FRACTURA DE ESCAPULA	DI, CN, NT
L76.17	FRACTURA DE MANDIBULA	DI, CN, NT
L76.18	FRACTURA NARIZ	DI, CN, NT
L76.19	FRACTURA COLUMNA DORSAL-LUMBAR	DI, CN, NT
L76.20	FRACTURA DE ESTERNON	DI, CN, NT
L76.21	FRACTURA DEL PEÑASCO	DI, CN, NT
L76.22	FRACTURA HUESOS PROPIOS DE LA NARIZ	DI, CN, NT
L76.23	FRACTURA REBORDE ORBITARIO	DI, CN, NT
L76.24	FRACTURA SUPRACONDILEA (HUMERO)	DI, CN, NT
L76.25	AIXAFAMENT VERTEBRAL	DI, CN, NT
L76.26	FRACTURA COXIS	DI, CN, NT
L76.27	APLASTAMIENTO VERTEBRAL	DI, CN, NT
L76.30	FRACTURA COLUMNA VERTEBRAL	DI, CN, NT
L76.31	FRACTURA DE HUESOS NARIZ, CERRADA	DI, CN, NT
L76.32	FRACTURA VERTEBRAL	DI, CN, NT
L74.15	FRACTURA FALANGES DE PIE	DI, CN, NT
L74.16	FRACTURA FALANGES MA	DI, CN, NT
L74.17	FRACTURA FALANGES DE MANO	DI, CN, NT
L76.0	OTRAS FRACTURAS	DI, CN, NT

* DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes

- **Medicación concomitante (tratamientos farmacológicos asociados con un mayor o menor riesgo de fractura).**

Los pacientes se consideraron expuestos si la duración de la prescripción más reciente alcanzaba o excedía la fecha índice o si terminaba un mes antes de dicha fecha.

Los principios activos (grupo ATC) fueron los siguientes:

- Fármacos hipnóticos y sedantes, (N05C)
- Ansiolíticos (N05B)
- Corticoides, excluyendo los inhalados (H02AA, H02AB, H02BX, A07EA, M01B)
- Antihipertensivos (C02, C03, C07, C08, C09)
- Tiazolidindionas (A10BG)
- Inhibidores de la bomba de protones (A02BC) y antagonistas del receptor H2 (A02BA)
- Antidepresivos (N06A y N06CA)
- Terapia Hormonal Sustitutiva (G03CA, G03CX, G03DA, G03FA, G03FB)
- Raloxifeno (G03X)

Para esta medicación concomitante se obtuvieron los datos de "intervalo", "fecha" y "duración", según se describe a continuación.

Intervalo:

Tiempo en días transcurrido desde el final de la última prescripción y el día de la fractura.

Ejemplo: en un caso determinado, la variable días="29" significa que 29 días antes de la fractura fue cuando finalizó la última prescripción de interés.

Fecha: fecha de la receta impresa (RP) que cumple las condiciones especificadas en el Input. Para los estudios caso-control habituales, se suele identificar la receta más próxima a la fecha en que ocurrió el evento índice.

Duración:

Tiempo en días durante el que se registran prescripciones encadenadas, desde la más cercana a la fractura de cadera.

Ejemplo: en el caso de una variable días ="29" y variable duración="250", significa que 29 días antes de la fractura fue cuando finalizó la última prescripción de interés y la paciente estaba tomando

esa prescripción sin interrupción desde 250 días antes (o con interrupciones de menos de 60 días).

Potencia estadística:

Teniendo en cuenta la estructura etárea española y el tamaño de la base de BIFAP, al aplicar las tasas medias de fracturas de Navarra, entre el 2005 y 2008 esperábamos encontrar unos 2.000 casos. Al seleccionar 5 controles, apareados por edad y año calendario por cada caso, se tendría una potencia del 90% para detectar una variación de un 20% en el riesgo relativo, con un riesgo alfa del 5%, si la exposición a los bisfosfonatos era del 20%.

Tratamiento estadístico:

Para estimar el riesgo de fractura de cadera asociado al uso de bisfosfonatos orales, utilizamos modelos multivariantes de regresión logística condicional, ajustando por las variables de emparejamiento y por otros posibles factores de confusión, calculando los Odds Ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC).

Los pacientes se clasificaron como "expuestos" o "no expuestos" a los bisfosfonatos. En un análisis separado se evaluaron los consumidores actuales, recientes o pasados. El efecto de la duración del tratamiento también fue testada y se buscó identificar una tendencia con un nivel de significación estadística del 5%, $p=0,05$. En los análisis del efecto de la duración del tratamiento ajustados en función de la exposición, se utilizó el grupo de los "no expuestos" como grupo de referencia.

También se realizó un estudio de sensibilidad, comparando los resultados con los obtenidos al utilizar como grupo control los casos y controles que han recibido menos de 1 año, para minimizar un posible sesgo de indicación. Los análisis de la duración se realizaron con el tiempo de tratamiento acumulado y con el tiempo desde el inicio de la prescripción, por las peculiares características farmacocinéticas de estos medicamentos.

Se realizó un modelo inicial o modelo 1 ajustado sólo por las variables de emparejamiento (edad y año calendario) y, un segundo modelo, (modelo 2), en el que se ajustó también por hábito tabáquico, alcoholismo, fractura ósea previa, enfermedad renal, malabsorción, ACV, demencia, artritis reumatoide, diabetes, epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad tiroidea, uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) categorizados como (no usuarios, usuarios de <1 año y >1 año), ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, antidepresivos, antihipertensivos, glucocorticoides orales (categorizados como no usuarios, usuarios de <1 año y >1 año), raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva y tiazolidindionas.

También se procedió a calcular riesgo relativo de fractura de cadera de los diferentes bisfosfonatos orales: alendronato, risedronato, ibandronato y, como otra categoría, aquellos que cambiaron de uno a otro a lo largo del tratamiento ("switchers").

Todos estos análisis se realizaron para evaluar tanto las fracturas de cadera típicas como las fracturas atípicas (subtrocánter y diáfisis).

Procedimientos administrativos y evaluación por parte del Comité ético de Investigación clínica (CEIC)

Este estudio fue clasificado por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios como estudio postautorización con otros diseños (EPA-OD). En esta categoría se encuentran los estudios postautorización de fármacos que se van a emplear de acuerdo con lo descrito en su ficha técnica, estudios de seguimiento no prospectivo, de cohortes, casos y controles retrospectivos y estudios transversales, entre otros.

Autorización CEIC. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra. Todos los datos estaban anonimizados y no se requirió un consentimiento por escrito de los pacientes al tratarse de un Estudio postautorización observacional retrospectivo (ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica¹⁰³. artículo 16).

En todo momento se respetó la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal¹⁰⁴.

Tras la aprobación del CEIC el protocolo fue enviado a la AEMyPS para su inclusión en el registro de estudios observacionales.

Concesión ayudas. Se obtuvo una beca del Ministerio de Sanidad y Política Social para la realización del proyecto, dentro de la convocatoria de ayudas para el **fomento de la traslación, avances de la investigación y dinamización del entorno del Sistema Nacional de Salud 2009**¹⁰⁵ (Estudio de casos y controles anidado en una cohorte sobre la efectividad de los bisfosfonatos orales en la prevención primaria de fracturas de cadera en mujeres mayores de 65 años. Beca número TRA – 071)

Por las características del estudio no requirió de la contratación de ningún seguro.

RESULTADOS

Los resultados de la tesis doctoral han sido publicados en dos artículos en la revista médica British Medical Journal Open Access ^{106,107} que se adjuntan en el anexo de la presente memoria.

Identificación y validación de los casos:

En la cohorte de BIFAP se identificaron un total de 3.181 posibles casos. De ellos, 2.546 se seleccionaron por tener un CIAP de Fractura de cadera y 635 casos se identificaron por tener un texto compatible (ver material y métodos).

Los pacientes identificados por la presencia de un CIAP de fractura de cadera se categorizaron en tres grupos de historias para su revisión, en función de los criterios especificados en la tabla "Grupo CIAP". Los grupos están jerarquizados y, en el supuesto de un caso potencial que cumpla más de uno de los criterios especificados, se incluyó en el grupo de menor número.

Grupo 1 (L75.0) (N=144)	Incluye los casos detectados por CIAP L75.0 (L75. <u>0</u> es una codificación interna de BIFAP)	En este grupo se encuentran todos los casos que no han podido clasificarse en los otros CIAP (L75.1 a L75.5)
Grupo 2 (No L75.0, no DI*) (N=42)	Incluye los casos detectados por CIAP distintos a L75.0 localizados en CM, NT, CN, IN y RA*.	En este grupo están los casos localizados en CM, NT, CN, IN Y RA que pertenecen a los CIAP L75.1 a L75.5
Grupo 3 (No L75.0, DI) (N=2360)	Incluye los casos detectados por CIAP distintos a L75.0 localizados en DI	En este grupo están los casos localizados en DI, que pertenecen a los CIAP L75.1 a L75.5

** DI= Diagnóstico; CN= Condicionantes, NT= Antecedentes, CM comentario, IN= interconsultas, RA= radiología, RV= Reacción adversa.

Los casos identificados por texto se agruparon en 4 grupos diferentes según sus características. Los grupos se jerarquizaron según el campo donde se localizaron: DI, CN, NT, CM, IN y RA.

Grupo 4 (DI) (N=49)	Incluye los casos detectados por texto en el DI
Grupo 5 (NT) (N=13)	Incluye los casos detectados por texto en el NT

Grupo 6 (CM) (N=486)	Incluye los casos detectados por texto en el CM
Grupo 7 (IN, RA) (N=87)	Incluye los casos detectados por texto en el IN y RA

Se validaron todos los casos al menos por dos investigadores y, en caso de discrepancia, por todo el grupo investigador para tomar una decisión. Los índices de concordancia fueron muy altos, encontrándose una concordancia superior al 85%, en la clasificación de casos de fractura probable y una concordancia de un 95% en la clasificación de los "no casos". Las discrepancias se debieron en su mayor parte a la diferente interpretación en la localización de la fractura. No se encontraron discrepancias en los casos de fractura de diáfisis o subtrocáncer.

Tras la validación, se identificaron 2.069 fracturas incidentes de cadera con las siguientes localizaciones:

- Cadera (1.148 casos)
- Cuello de fémur (258 casos)
- Cabeza de fémur (6 casos)
- Pertrocantérea/Intertrocantérea (434 casos)
- Subcapital (181 casos)
- Otras varias (42 casos): que incluían (8 basicervical, 15 trocantéreas, 8 persubtrocantéreas, 5 transcervicales, 5 intracapsulares y 1 extracapsular)

•
45 fracturas atípicas,

- Subtrocantérea (31 casos)
- Diáfisis (14 casos)

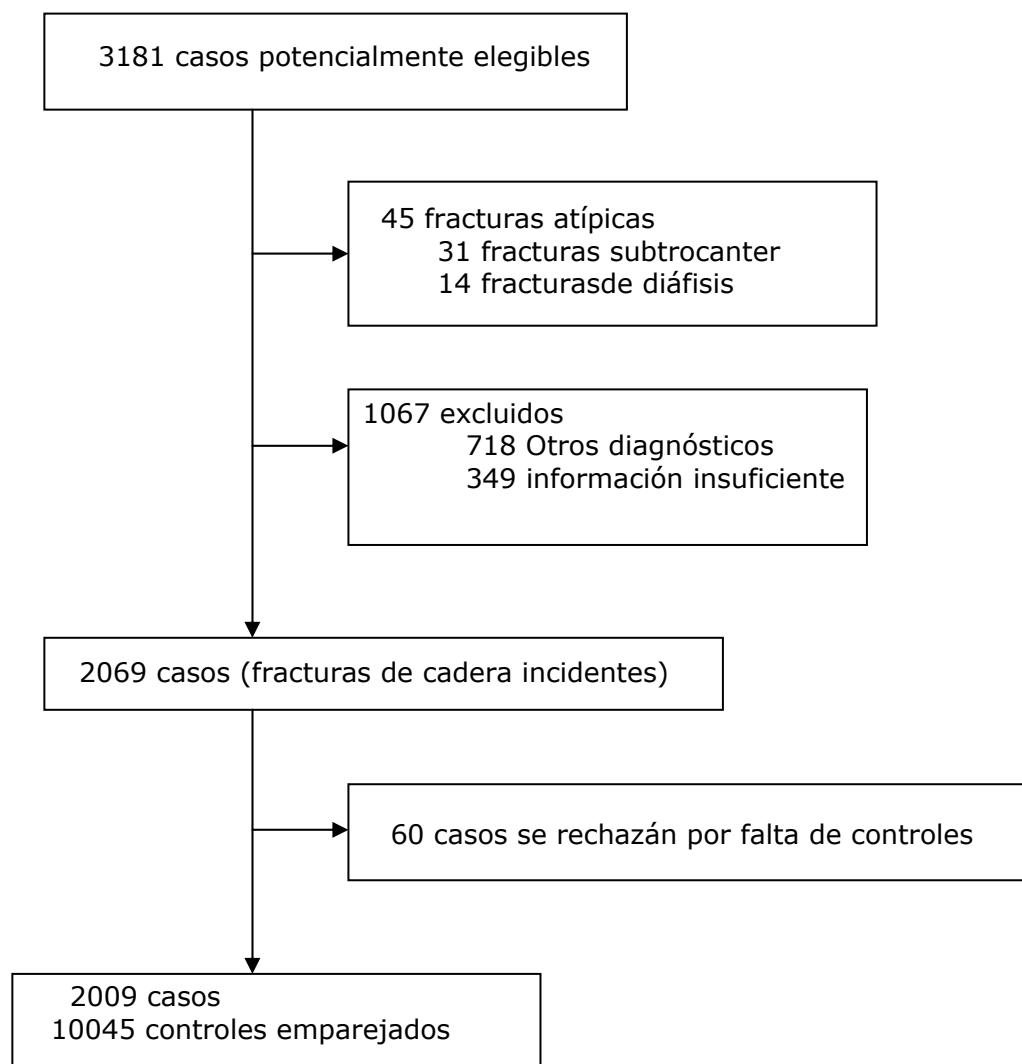
Resultados del estudio en fracturas típicas de cadera

Se encontraron 1.067 no casos, de los que 718 fueron catalogados como "otros diagnósticos" y 349 clasificados como dudosos (información insuficiente).

En 60 casos no se encontró el número de controles apareados necesario y, por este motivo, hubo que rechazarlos para el análisis.

En total 2.009 casos de fractura de fémur se aparearon por edad y año calendario con 10.045 controles.

Flujograma. Selección de la población del estudio.



Las principales características de la población y la distribución de los factores de riesgo se muestran en la siguiente tabla:

	Casos	Controles	Valor p [†]
Número total	2.009	10.045	
Edad, años (\pm DE)*	82,4 (6.6)	82,4 (6.6)	1,00
Fumadores			0,001
Actualmente no fumadores, %	69,5	73,4	
Fumadores %	2,7	2,0	
No recogido %	27,8	24,6	
Alcohólicos %	0,4	0,2	0,30
Índice de Masa Corporal, kg/m ² (\pm DE)	27,2 (5,0)	29,0 (5,0)	<0,0001
<20 kg/m ² , %	2,7	1,0	<0,0001
20-<25 kg/m ² , %	17,6	12,2	
25-<30 kg/m ² , %	25,5	28,9	
\geq 30 kg/m ² , %	19,8	30,8	
No recogido%	34,4	27,1	
Comorbilidades			
Fractura osea previa, %	17,2	10,1	<0,0001
Enfermedad renal, %	4,9	3,6	0,006
Malabsorción %	2,3	2,1	0,54
ACV, %	10,7	6,2	<0,0001
Demencia, %	14,6	6,2	<0,0001
Artritis reumatoide, %	2,3	1,3	0,0006
Diabetes, %	22,2	17,7	<0,0001
Epilepsia, %	1,4	0,9	0,03
Enfermedad de parkinson, %	4,9	1,9	<0,0001
Enfermedad tiroidea, %	10,2	10,8	0,47
Use de medicación			
IBP o anti-H2, %	38,2	34,0	0,0004
Anxiolíticos, %	29,1	24,8	<0,0001
Antidepresivos, %	22,6	13,8	<0,0001
Antihipertensivos, %	56,8	61,6	<0,0001
Corticosteroides, orales %	8,0	7,4	0,33
Hipnóticos y sedantes, %	11,8	9,3	0,0006

Raloxifeno, %	0,3	0,5	0,14
Terapia Hormonal sustitutiva	0,0	0,0	1,00
Tiazolidindionas %	0,3	0,2	0,43

* Los valores corresponden al porcentaje o a la media (desviación estándar). † Los valores de la p se calcularon según el test del chi cuadrado para los valores categóricos y el test de t de Student para las variables continuas.

La edad media observada fue elevada, en torno a los 82 años, que es concordante con los datos epidemiológicos. En Navarra la edad media de fractura de cadera esta también en torno a los 82 años.

Con respecto a los factores de riesgo o variables de ajuste se observó una mayor incidencia en los casos, como cabría esperar. Destaca la diferencia del número de pacientes con IMC > 30 Kg/m², así como el mayor porcentaje de usuarios de psicofármacos (ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos) en los casos.

Las fracturas de cadera fueron más frecuentes en los pacientes a los que se había prescrito bisfosfonatos, 283 (14,1%), que entre los que no recibieron estos fármacos, 1.207 (12,01%), con un OR = 1,21 (IC95%; 1,05-1.39). Tras ajustar por los factores de riesgo, no se observó que hubiera ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos 1,09 (IC95% 0,94-1,27) (ver tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre uso de cualquier bisfosfonato y el riesgo de fractura de cadera.

	Casos	Controles	Modelo 1	Modelo 2
	n (%)	n (%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
No usuarios	1726 (85,9)	8.838 (88,0)	1 (ref.)	1 (ref.)
Usuarios en algún momento	283 (14,1)	1.207 (12,0)	1,21 (1,05-1,39)	1,09 (0,94-1,27)

Modelo 1: Modelo de regresión logística ajustado por edad y año calendario. Modelo 2: Modelo de regresión logística ajustado por edad, año calendario, IMC, tabaquismo, alcoholismo, fractura previa, enfermedad renal, malabsorción, ACV, demencia, artritis reumatoide, diabetes, epilepsia, Parkinson y enfermedad tiroidea, así como por la prescripción de IBP y antihistamínicos H2 categorizados como (no usuarios, usuarios de <=1 año o de >1 año), ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, antihipertensivos, corticosteroides categorizados como (no usuarios, usuarios de <=1 año o de >1 año), raloxifeno y tiazolidindionas.

No se observó ninguna tendencia (p=0,53) al estudiar si había alguna diferencia entre los no usuarios, los usuarios que suspendieron la medicación más de 6 meses atrás (consumidores pasados), los que suspendieron el fármaco entre 30 y 180 días antes de la fecha índice (consumidores recientes) y los usuarios a los que se les había

suministrado una receta en los últimos 30 días (consumidores actuales). Los consumidores pasados tuvieron un riesgo de fractura mayor que los “no usuarios” (OR = 1,50; IC95%; 1,19-1,89) mientras que los consumidores recientes o los actuales no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Consumo	Casos	Controles	Modelo 1	Modelo 2
	n (%)	n (%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
no usuarios	1.726 (85,9)	8.838 (88,0)	1 (ref.)	1 (ref.)
consumidores pasados	111 (5,5)	347 (3,5)	1,63 (1,31-2,04)	1,50 (1,19-1,89)
consumidores recientes	43 (2,1)	127 (1,3)	1,74 (1,22-2,47)	1,34 (0,92-1,95)
consumidores actuales	129 (6,4)	733 (7,3)	0,90 (0,74-1,10)	0,84 (0,68-1,03)
p de tendencia			0,54	0,53

Para evaluar el efecto de la duración del tratamiento con bisfosfonatos se utilizaron dos medidas: duración acumulada y tiempo desde el inicio del tratamiento.

Al evaluar la duración del tratamiento acumulada, no se observa una tendencia estadísticamente significativa ($p=0,63$) entre los no usuarios, las personas que habían llevado menos de 1 año de tratamiento, los que tomaron el fármaco entre 1 y 3 años y los usuarios de más de 3 años. Ninguno de los grupos tuvo una mayor o menor incidencia de fracturas estadísticamente significativa al comparar frente a los “no usuarios”, OR (<1 año) = 1,20 (IC95%; 0,97-1,47); OR (1-3 años) = 0,94 (IC95%; 0,74-1,20) y OR (≥ 3 años) = 1,15 (IC95%; 0,82-1,60). A continuación se resumen los datos en forma de tabla.

Duración del tratamiento acumulada	Casos	Controles	Duración media acumulada días (DE)	Tiempo desde inicio del tratamiento días (DE)	Modelo 1	Modelo 2
Nunca	1.726 (85,9)	8.838 (88,0)	-	-	1 (ref.)	1 (ref.)
≤1 año	139 (6,9)	533 (5,3)	147 (106)	687 (590)	1,34 (1,10-1,63)	1,20 (0,97-1,47)
>1 año - ≤3 años	92 (4,6)	458 (4,6)	684 (211)	956 (419)	1,03 (0,82-1,30)	0,94 (0,74-1,20)
>3 años	52 (2,6)	216 (2,2)	1.566 (375)	1.698 (437)	1,25 (0,91-1,70)	1,15 (0,82-1,60)
p de tendencia					0,16	0,63

Al evaluar el tiempo desde el inicio del tratamiento con bisfosfonatos, se valoran los efectos en el hueso a largo plazo, independientemente de la dosis administrada. En este caso se observó una clara tendencia, incrementándose el riesgo a medida que aumentaba el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento. Se alcanzó un OR = 1,32 (IC95%; 1,05-1,65) entre los usuarios que llevaban más de 3 años desde el inicio del tratamiento. Estos pacientes presentaron una duración media 1.618 días y también eran los que tenían una mayor duración media acumulada, 990 días.

Tiempo desde el inicio del tratamiento	Casos	Controles	Duración media acumulada días (DE)	Tiempo desde inicio del tratamiento días (DE)	Modelo 1	Modelo 2
Nunca	1.726 (85,9)	8.838 (88,0)	-	-	1 (ref.)	1 (ref.)
≤1 año	41 (2,0)	222 (2,2)	140 (99)	194 (103)	0,95 (0,67-1,33)	0,85 (0,60-1,21)
>1 año - ≤3 años	120 (6,0)	546 (5,4)	454 (299)	727 (209)	1,13 (0,92-1,38)	1,02 (0,82-1,26)
>3 años	122 (6,1)	439 (4,4)	990 (660)	1618 (445)	1,44 (1,17-1,78)	1,32 (1,05-1,65)
p de tendencia					0,0008	0,03

Para evaluar si este dato se podía deber a un sesgo de selección no suficientemente corregido en la regresión por los factores de riesgo seleccionados se utilizó como grupo de control a las personas con una duración del tratamiento inferior a un año. Se observó la misma clara tendencia estadísticamente significativa y unos mayores OR al incrementarse la duración, sin alcanzarse la significación estadística.

Tiempo desde el inicio del tratamiento

	Casos	Controles	Duración media acumulada en días (DE)	Tiempo desde el inicio del tratamiento en días (DE)	Modelo 1	Modelo 2
	n (%)	n (%)	Media (SD)	Media (SD)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<1 año	41 (14,5)	222 (18,4)	157 (133)	194 (103)	1 (ref)	1 (ref)
1 - <3 años	120 (42,4)	546 (45,2)	535 (451)	727 (209)	1,23 (0,68-2,23)	1,49 (0,71-3,13)
≥3 años	122 (43,1)	439 (36,4)	1.138 (873)	1.618 (445)	1,79 (0,94-3,40)	2,21 (0,96-5,09)
p de tendencia*					0,03	0,03

Por otro lado, se analizó el riesgo relativo de fractura de cadera de los diferentes bisfosfonatos orales: etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y, como otra categoría, aquellos que cambiaron de uno a otro a lo largo del tratamiento "switchers". No se encontró en ninguno de ellos un efecto protector de fractura de cadera. Los resultados se pueden ver en la siguiente tabla:

	Casos	Controles	Duración media acumulada en días (DE)	Tiempo desde el inicio del tratamiento en días (DE)	Modelo 1	Modelo 2
	n (%)	n (%)	(días)	(días)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
No usuarios	1.726 (85,9)	8.838 (88,0)	-	-	1 (ref.)	1 (ref.)
Alendronato	128 (6,4)	598 (6,0)	599 (566)	956 (603)	1,10 (0,90-1,34)	0,99 (0,81-1,22)
Risedronato	95 (4,7)	438 (4,4)	508 (459)	822 (503)	1,12 (0,89-1,41)	1,02 (0,81-1,30)
Etidronato	19 (1,0)	63 (0,6)	818 (629)	1.478 (746)	1,55 (0,92-2,59)	1,56 (0,91-2,65)
Ibandronato	7 (0,4)	9 (0,1)	161 (137)	239 (151)	4,18 (1,55-11,2)	3,67 (1,31-10,3)
Cambiaron de uno a otro ("switchers")	34 (1,7)	99 (1,0)	898 (676)	1.397 (714)	1,80 (1,21-2,68)	1,63 (1,07-2,47)

En los tratados con ibandronato se observó que el riesgo de fractura de cadera era más del triple respecto a los pacientes no tratados (OR = 3,67; IC95%; 1,31-10,3) y también se vio un aumento del riesgo en los que cambiaron de uno a otro (OR = 1,63, IC95%; 1,07-2,47). En el caso del ibandronato, los datos deben tomarse con cautela pues el tamaño muestral fue muy reducido.

Resultados del estudio en fracturas de subtrocánter o diáfisis.

Entre 2005 y 2008 se identificaron 45 casos de fracturas de subtrocánter (31) o diáfisis (14). Un caso se perdió por no poder encontrarse un número suficiente de controles apareados. En total 44 casos se aparearon con 220 controles de la misma edad y año calendario de inclusión en BIFAP. Las características de los pacientes se pueden observar en la siguiente tabla:

Características de los casos y controles:

	Casos	Controles
Número total	44	220
Edad, años (\pm DE)	82,2 (6,7)	82,2 (6,6)
Fumadores		
Actualmente no fumadores, %	77,3	70,9
Fumadores, %	2,3	3,2
No registrado, %	20,5	25,9
Alcohólicos, %	0,0	0,0
Índice de Masa Corporal, kg/m ² (\pm DE)	29,4 (4,9)	29,1 (5,3)
<20 kg/m ² , %	0,0	1,4
20-<25 kg/m ² , %	9,1	14,1
25-<30 kg/m ² , %	29,6	25,0
\geq 30 kg/m ² , %	31,8	32,3
No registrado, %	29,6	27,1
Comorbilidades		
Fractura ósea previa, %	20,5	8,2
Enfermedad renal, %	4,6	5,0
Malabsorción, %	2,3	1,4
ACV, %	9,1	6,4
Demencia, %	9,1	8,6
Artritis reumatoide, %	2,3	1,4
Diabetes, %	18,2	20,5
Epilepsia, %	2,3	0,5
Enfermedad de parkinson, %	0,0	1,8
Enfermedad tiroidea, %	9,1	13,2
Uso de medicación		
IBP o anti-H2, %	34,1	33,2
Anxiolíticos, %	22,7	24,1
Antidepresivos, %	9,1	19,6

Antihipertensivos, %	50,0	60,9
Corticosteroides, orales %	4,6	7,3
Hípnóticos y sedantes, %	9,1	6,8
Raloxifeno, %	0,0	2,3
Terapia Hormonal sustitutiva, %	0,0	0,0
Tiazolidindionas %	0,0	0,0

Los valores corresponden a porcentajes o a media (desviación estándar)

La edad media $82,2 \pm 6,6$ años fue similar a la del estudio con fracturas típicas. Las fracturas atípicas tienen una prevalencia muy inferior a las de cabeza de fémur y representaron el 2% del total de fracturas. La distribución de los diferentes factores de confusión entre casos y controles fue más irregular, pero destaca la mayor incidencia de fracturas previas en los casos (20,5% frente al 8,2%).

El uso de bisfosfonatos orales fue más frecuente en los casos (13; 29,6%) que en los controles (23; 10,5%). Se observó un incremento del riesgo de fractura atípica de cadera entre los usuarios de bisfosfonatos unas 4 veces superior al de los no usuarios, una vez ajustado por posibles factores de confusión, OR = 4,3 (IC95%; 1,55-1-19). A continuación se describe en forma de tabla la asociación entre uso de bisfosfonatos y el riesgo de fractura de subtrocánter o diáfisis.

	Casos	Controles	Modelo 1	Modelo 2
	n (%)	n (%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
No usuarios	31 (70,5)	197 (89,5)	1 (ref.)	1 (ref.)
Usuarios en algún momento	13 (29,6)	23 (10,5)	3,63 (1,64-8,02)	4,30 (1,55-11,9)

Modelo 1: Modelo de regresión logística ajustado por edad y año calendario. Modelo 2: Modelo de regresión logística ajustado por edad, año calendario, IMC, tabaquismo, alcoholismo, fractura previa, enfermedad renal, malabsorción, ACV, demencia, artritis reumatoide, diabetes, epilepsia, Parkinson y enfermedad tiroidea, así como por la prescripción de IBP y antihistamínicos H2 categorizados como (no usuarios, usuarios de ≤ 1 año o de > 1 año), ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, antihipertensivos, corticosteroides categorizados como (no usuarios, usuarios de ≤ 1 año o de > 1 año), raloxifeno y tiazolidindionas

Entre los usuarios no se vio ninguna diferencia aparente entre los consumidores actuales, los recientes o los pasados, con resultados de OR en torno a 4, si bien debe mencionarse que el número de casos es muy bajo.

Consumo	Casos	Controles	Modelo 1	Modelo 2
	n (%)	n (%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
no usuarios	31 (70,5)	197 (89,5)	1 (ref.)	1 (ref.)
consumidores pasados	3 (6,8)	6 (2,7)	3,16 (0,76-13,0)	4,43 (0,62-31,9)
consumidores recientes	1 (2,3)	2 (0,9)	4,89 (0,27-87,1)	3,40 (0,03-384)
consumidores actuales	9 (20,5)	15 (6,8)	3,76 (1,51-9,36)	4,29 (1,39-13,3)

Al evaluar el efecto de la duración del tratamiento, se observa un incremento del riesgo al aumentar la duración del tratamiento, independientemente del criterio de medida utilizado. Así, se observó un OR = 9,46 (IC95%; 2,17-41,3) en los pacientes que empezaron hace más de tres años y un OR = 31,9 (IC95%; 4,05-254) en los pacientes tratados durante más de tres años, siendo las p de tendencia claramente significativas.

Duración del tratamiento acumulada	Casos	Controles	Duración media acumulada días (DE)	Tiempo desde inicio del tratamiento días (DE)	Modelo 1	Modelo 2
Nunca	31 (70,5)	197 (89,6)	-	-	1 (ref.)	1 (ref.)
≤1 año	4 (9,1)	8 (3,6)	156 (100)	675 (731)	3,27 (0,92-11,7)	2,55 (0,47-13,7)
>1 año - ≤3 años	4(9,1)	12 (5,5)	622 (213)	967 (673)	2,01 (0,58-6,92)	1,68 (0,36-7,85)
>3 años	5 (11,4)	3 (1,4)	1.485 (341)	1.587 (346)	9,18 (2,12-38,9)	31,9 (4,05-251,
p de tend					0,002	0,0007

Duración desde el inicio del tratamiento	Casos	Controles	Duración media acumulada días (DE)	Tiempo desde inicio del tratamiento días (DE)	Modelo 1	Modelo 2
Nunca	31 (70,5)	197 (89,6)	-	-	1 (ref.)	1 (ref.)
≤1 año	3 (6,8)	2 (0,9)	142 (120)	150 (130)	10,0 (1,6-62,0)	4,98 (0,56-44,2)
>1 año - ≤3 años	4 (9.1)	13 (5.9)	446 (230)	659 (180)	1,94 (0,56-6,76)	1.72 (0,36-8,34)
>3 años	6 (13.6)	8 (3.6)	1100 (582)	1737 (540)	4,71 (1,52-14,6)	9,46 (2,17-41,3)
p de tendencia					0,03	0,01

Debido al bajo número de casos, no se pudo extraer ninguna conclusión al evaluar los diferentes bisfosfonatos de manera individual.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio no se observa un efecto protector de los bisfosfonatos en el riesgo de fracturas de cadera en las mujeres mayores, ni siquiera cuando se ajusta por los diferentes factores de confusión y el uso de medicación concomitante. El mayor problema de estos estudios es evitar el sesgo de indicación, ya que estamos evaluando un medicamento que se va a indicar a las mujeres que tengan un mayor riesgo de fracturas, por lo que el efecto observado se podría explicar por el mayor riesgo de fractura de las mujeres que recibieron los medicamentos en estudio, más que por el propio efecto de los fármacos.

El estudio se diseñó para minimizar este riesgo. Así, se aparearon los casos por los dos principales factores de confusión: la edad y el periodo de seguimiento en la base de datos (que va a condicionar el correcto registro de las variables de confusión). Además, se exigieron unos criterios de calidad para la inclusión en la cohorte del estudio (tiempo mínimo de seguimiento y requerimientos de calidad de las historias clínicas). También se realizó una búsqueda exhaustiva de los factores de confusión, incluido el uso de medicación concomitante. Hay que tener en cuenta que la base de datos utilizada, BIFAP, es una base especialmente diseñada para la realización de estudios farmacoepidemiológicos y es mantenida por la AEMyPS. Por ello, se garantiza que la información almacenada sea de calidad y los procesos de extracción y búsqueda de la información sean lo más eficientes posible.

Los datos de nuestra cohorte son compatibles con los encontrados en los estudios en poblaciones danesas^{95,96} y suecas⁹¹. En ambos casos los bisfosfonatos se asociaron con un incremento de las fracturas de caderas, que los autores consideraban que podía deberse a un sesgo de indicación. En nuestro caso tras ajustar por los diferentes factores no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

No se observó un efecto protector de los bisfosfonatos en las mujeres tratadas durante menos de tres años, aunque los datos de los ensayos clínicos aleatorizados parecen indicar que sí cabría esperarlo (reducciones del riesgo absoluto en torno al 1% a los tres años)^{51,52}. No obstante, cuando en los ensayos se incluye el riesgo de sesgos⁵⁵, se ve que existe un riesgo desconocido o alto en el 75% de los mismos, lo que implica que la pequeña diferencia observada podría no ser verdad o, en el mejor de los casos, estar exagerada. Además, hay que tener en cuenta que la población incluida en los ensayos³⁶⁻⁴⁵

era más joven que la mayoría de nuestros casos (edad media, 82 años) y que en esta población no hay datos que avalen la eficacia de los bisfosfonatos y sí algunas señales de alerta sobre el uso de estos fármacos⁵⁶. Nuestros resultados, aunque con un menor nivel de evidencia al tratarse de un estudio observacional, apoyan estos datos. Hay que destacar que es en esta población de personas más envejecidas, con una menor capacidad fisiológica de recambio óseo, en la que se produce una mayor incidencia de fracturas de cadera y en la que seguimos sin tener unos datos concluyentes que nos demuestren la eficacia de ningún tratamiento para prevenir las fracturas de cadera.

Para validar el efecto de la exposición se categorizó la variable de exposición de tres formas diferentes. La primera es la clásica de los estudios farmacoepidemiológicos, en la que se comparan los efectos en los *no usuarios* frente a los observados en los *consumidores actuales, recientes y pasados*. No se vio ninguna tendencia estadísticamente significativa. Cuando se observan los odds ratios de cada subgrupo, los *consumidores pasados* presentan un mayor riesgo de fracturas de cadera que los *no usuarios*, mientras que este hecho no fue observado en los *usuarios recientes y actuales*.

Esto se podría interpretar como que los bisfosfonatos tienen un efecto protector y que al retirarlos este efecto desaparece y aumentan las fracturas de cadera. Esta hipótesis tiene varios problemas. El primero es que abandono del tratamiento puede suceder más frecuentemente en personas que han sufrido reacciones adversas, que no toleran el tratamiento o que tienen un estado general de salud más deteriorado. Todos estos grupos presentan un mayor riesgo de fractura de cadera y estaríamos de nuevo ante un caso de sesgo de selección en este grupo de pacientes que han abandonado el tratamiento. Este efecto se ha visto en numerosas publicaciones como la que relacionaba la adherencia a las estatinas y la disminución del riesgo de accidentes, poniendo claramente en evidencia el sesgo que supone seleccionar a la población que continúa el tratamiento¹⁰⁸.

El segundo es su falta de plausibilidad biológica. Por su mecanismo de acción, al acumularse en los huesos, aunque no haya niveles del fármaco en sangre durante mucho tiempo (años), el medicamento sigue actuando. Teniendo en cuenta el relativamente corto periodo de seguimiento, los tres grupos de consumidores (*antiguos, recientes y actuales*) están expuestos a la acción del fármaco en el momento de las fracturas.

El tercero y principal es que no hay ningún dato de ensayos clínicos que avale esta teoría y, además, hay evidencias de lo contrario. No disponemos de la eficacia de los bisfosfonatos frente a placebo o a otros tratamientos a más de 3-4 años, pero sí disponemos de

ensayos clínicos en los que se valoraron los efectos de retirar el tratamiento con bisfosfonatos o mantenerlo. En el ensayo FLEX⁵⁶, al comparar los pacientes que dejaron el tratamiento con alendronato después de 5 años frente a los que continuaron, la incidencia de fracturas de cadera fue la misma (3,0% frente a 3,0%). En el ensayo HORIZON-PFT⁵⁸, los pacientes que dejaron el zoledrónico tras tres años tuvieron una incidencia similar de fracturas de cadera (1,3% frente a 1,4%). Los datos de estos dos ensayos se evaluaron conjuntamente por los técnicos de la Food and Drug Administration (FDA), junto a datos de los efectos de risedronato procedentes de otros estudios. Se observó que la incidencia global de fracturas (incluyendo las de cadera) variaba entre el 9,3% y el 10,6% entre los que continuaban el tratamiento mientras que, los que recibieron placebo tras un periodo con bisfosfonatos, presentaron unas incidencias entre 8,0% y 8,8%⁵⁹.

En todos estos estudios se realizó una aleatorización para la selección de los dos grupos: los que continuaron con bisfosfonatos y los que abandonaron el tratamiento, por lo que no existe sesgo de selección en este caso. Todo esto apoya la posibilidad de que el resultado observado en nuestro estudio en los *consumidores antiguos* se deba a un sesgo de selección. Hay que tener en cuenta que en estos estudios de subgrupos, tanto en observacionales como en los ensayos clínicos hay que extremar las precauciones a la hora de extraer conclusiones¹⁰⁹.

Se evaluó el efecto de la duración de estos tratamientos sobre las fracturas óseas. No se encontraron diferencias al evaluar la duración acumulada. Sin embargo, cuando se evaluó el efecto de la exposición medida como *tiempo desde el inicio del tratamiento*, se observó un incremento del riesgo de fractura en los pacientes que llevaban más de tres años desde el inicio del tratamiento, con una tendencia estadísticamente significativa.

El efecto de la duración de los tratamientos se suele medir como la duración acumulada o la dosis acumulada, tanto para los efectos beneficiosos como los adversos. El mayor problema que tiene esta medida es que puede estar fácilmente sesgada, ya que los pacientes que suelen presentar una mayor adherencia a los tratamientos suelen estar más sanos y tener menos riesgos que los que abandonan el tratamiento, como hemos comentado anteriormente. Así en el estudio Women's Health Initiative se observó que las mujeres con una mayor adherencia al placebo presentaban menor morbilidad y mortalidad¹¹⁰.

La duración desde el inicio del tratamiento puede ser cuestionable para medir los efectos de los fármacos tienen semividas de eliminación pequeñas. En estos casos puede ser más interesante la

exposición inmediatamente anterior al evento. Sin embargo, los bisfosfonatos presentan vidas de eliminación muy largas y su acumulación en hueso hace que sus efectos sigan activos aun en ausencia de niveles plasmáticos del fármaco. Por todo esto, tiene sentido utilizar la duración desde el inicio del tratamiento. En este caso, el sesgo de selección no existiría ya que se cuenta por igual tanto a los que siguen como a los que abandonan el tratamiento.

Otro aspecto a considerar es que se valora de la misma forma a todas las pacientes independientemente de las dosis que les han sido dispensadas. Para tratar de mitigar el sesgo de indicación se evaluó esta tendencia frente a las usuarias con duraciones menores de un año. Se obtuvieron resultados similares, aunque la tendencia no fue estadísticamente significativa debido a la disminución del tamaño muestral: se pasa de 1.726 casos (no usuarias) a 41 casos (uso <1 año). Esto explica que con datos de OR similares entre los grupos la tendencia es estadísticamente no significativa.

No hay datos de otros estudios observacionales con el mismo diseño que aborden la duración del tratamiento. Sí existen algunos datos que avalan la plausibilidad de esta hipótesis. Así Dell y colaboradores¹¹¹ en su artículo sobre fracturas atípicas, en una población californiana, realiza un cálculo de la incidencia de fracturas de cadera entre los usuarios de bisfosfonatos. Los resultados muestran que los usuarios durante 2-3 años tienen una ligera disminución de las fracturas frente a los usuarios de 0 a 1 año, pero que desaparece en los usuarios entre 6 y 7 años (incidencia similar a 0-1 año) y que se incrementa en los usuarios entre 8 y 9 años. Estos datos son concordantes con los de Meijer y colaboradores¹¹² en los que se observa el mismo efecto tras 4 años en una población holandesa. Los datos aportados fueron de *fracturas osteoporóticas*, de las que el 67% eran fracturas de cadera pero, por desgracia, no se aportan los datos diferenciados. El sesgo que implica la adherencia está claramente referenciado en la bibliografía¹¹⁰. Sin embargo, lo que no puede explicarse en base al sesgo de selección es que este efecto desaparezca a los 4-6 años.

No se observó tampoco ningún efecto protector al estudiar los diferentes principios activos. Por el contrario, los pacientes a los que se les prescribió ibandronato o que cambiaron de principio activo durante el tratamiento presentaron un mayor riesgo de fractura de cadera, estadísticamente significativo. En el caso del ibandronato hay que ser muy cautos a la hora de establecer conclusiones debido al bajo tamaño muestral (sólo 7 casos). Sin embargo, los pacientes que cambiaron de fármaco suelen presentar duraciones de tratamiento muy prolongadas, lo que pudiera explicar el aumento de riesgo observado. Así los pacientes switchers presentaban un tiempo desde la primera prescripción superior en un 50% al de otros bisfosfonatos.

Los datos obtenidos de los dos bisfosfonatos más utilizados (alendronato y risedronato) son muy similares, lo cuál concuerda con la bibliografía¹¹³.

Con respecto a las fracturas atípicas, la prescripción de bisfosfonatos si se correlacionó con un claro incremento de la fracturas de cadera, a pesar del bajo número de eventos (sólo 44). Estos riesgos se incrementaban con la duración del tratamiento, ya fuera medido como duración acumulada o como tiempo desde la primera prescripción. Estos datos son coincidentes con el estudio de casos y controles de fracturas de subtrocánter y diáfisis en población americana¹¹⁴ con un OR también de 4 y con el mayor estudio publicado, en este caso con población canadiense⁹², en el que también se observó un incremento del riesgo al aumentar la duración del tratamiento, con un claro incremento en las mujeres que habían recibido el tratamiento durante más de 5 años.

En algunos estudios realizados en poblaciones norteamericanas o del norte de Europa se seleccionaron los pacientes con fracturas de subtrocánter y diáfisis y se realizó un estudio de las radiografías^{86,91,111,115} para ver si cumple los criterios de fracturas atípicas definidas¹¹⁶ los OR son mucho más altos. En estos estudios se observó que los OR eran mucho más altos mostrando una alta especificidad entre las fracturas y el uso de bisfosfonatos¹¹⁷. En todos ellos se ve un claro incremento de las fracturas de diáfisis o subtrocánter asociado con el uso de bisfosfonatos. Esta asociación no se ha visto tan evidente en los ensayos clínicos aleatorizados¹¹⁸, pero hay que tener en cuenta que la población expuesta a largos tratamientos con bisfosfonatos es inferior a 1.000 personas, por lo que es muy difícil que se detecten diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos poco frecuentes como son estos.

Cuando se combinan todos los estudios¹¹⁹ se observa un claro incremento de la incidencia de fracturas de subtrocánter, diáfisis y de fracturas atípicas con el uso de bisfosfonatos.

Al estudiar el comportamiento de los usuarios antiguos, recientes o actuales no se ve diferencia entre ellos, siendo el riesgo en todos los casos muy similar en torno a 4 veces mayor que en los no usuarios. Esto apoya la hipótesis de que, debido a las peculiaridades de estos fármacos, no tiene sentido este análisis ya que, con el periodo de seguimiento relativamente bajo en la mayoría de los casos y controles, la exposición al fármaco en los huesos es similar independientemente de si se dejó el tratamiento 6 meses antes, más de un año o se está en tratamiento en la fecha índice.

Estos datos son coherentes con los encontrados por Park-Wyllie⁹² en los que hay un claro incremento del riesgo de fractura y la duración

del tratamiento. El diseño es un poco diferente al tratarse de un estudio de casos y controles anidado a una cohorte en tratamiento con bisfosfonatos. Por ello, el factor de exposición está en toda la población desde el inicio y se mide si hay correlación entre la duración del tratamiento y la hospitalización por fracturas de diáfisis o subtrocáncer. La incidencia de fracturas en las mujeres que tuvieron un tratamiento con bisfosfonatos superior a 5 años fue de un 0,13% en el primer año y un 0,22% en el segundo. En nuestro estudio al tener una población expuesta muy inferior, no se pudo obtener estos datos para compararlos.

No está claro por qué algunos pacientes en tratamientos con bisfosfonatos desarrollan estas fracturas¹²⁰. Sí hay una clara relación entre la duración del consumo de los bisfosfonatos y la incidencia de las mismas.

Los bisfosfonatos inducen la apoptosis de los osteoclastos e inhiben la resorción ósea, pero esta resorción es muy importante también en la formación ósea. En el proceso de formación del hueso los osteoblastos son inducidos por los osteoclastos. Si este mecanismo se altera, también se podría alterar la remodelación ósea de manera que, aunque se incrementa la DMO, los huesos no aumentarían su resistencia mecánica sino lo contrario. Existen antecedentes de fármacos que incrementaban la densidad mineral ósea pero también aumentaban las fracturas óseas, ya que el recambio óseo daba lugar a huesos alterados fisiológicamente²⁵. Por este motivo, el incremento en las fracturas de subtrocáncer y diáfisis se debería a alteraciones en la remodelación ósea que favorecería las fracturas en estas localizaciones que de otra manera son muy inusuales.

El uso a largo plazo de los bisfosfonatos se ha asociado a problemas óseos como las necrosis mandibulares, con unas incidencias calculadas de 7 casos por cada 10.000 usuarios¹²¹. También se han relacionado con el aumento de la incidencia de fracturas de cadera atípicas. En nuestro estudio se ha visto por primera vez en una población española (de bajo riesgo de fractura), que el uso de bisfosfonatos se asocia con un incremento de las fracturas de cadera atípicas.

Los datos de un posible incremento de las fracturas clásicas de cadera con el tratamiento prolongado o con el efecto en huesos prolongado que se han visto en nuestro estudio deberían ser testados en otras bases poblacionales de alta calidad como BIFAP y, en especial, con un número mayor de casos expuestos a periodos largos de tratamientos.

LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones es el relativamente corto periodo de seguimiento. De los más de 2.000 casos identificados y validados por duplicado, tan sólo 52 tenían una duración acumulada superior a 3 años y 122 una duración, desde el inicio de la prescripción, superior a 3 años. Por ello, la potencia del estudio para detectar diferencias disminuyó claramente. A pesar de ello, se observó una tendencia al incremento de la incidencia de fracturas al valorar la duración desde el inicio del tratamiento. En esta variable el análisis contó con una mayor potencia al doblar el número de casos respecto a si el análisis se basaba en la duración acumulada del fármaco).

La exposición se midió a partir de los medicamentos prescritos y es coherente pensar que la exposición real será menor debido al incumplimiento o falta de adherencia al tratamiento. La mayor parte de los estudios de casos y controles o de cohortes que evalúan como factor de exposición los fármacos la prescripción o la dispensación y no los niveles en sangre. En la población estudiada en ese periodo la medicación era gratuita por lo que las diferencias entre prescripción y dispensación probablemente sean mínimas.

Los casos fueron identificados a partir de la historia clínica de BIFAP que no almacena radiografías. Esto podría llevar a un error en la clasificación de los casos. Sin embargo, creemos que esta limitación es poco importante ya que las fracturas se describen en detalle en los procedimientos quirúrgicos de la historia. En los casos de fracturas atípicas sólo se incluyeron aquellos casos en los que había una descripción inequívoca de tratarse de una fractura de subtrocánter o de diáfisis.

En el subestudio para evaluar si hay diferencias entre los diferentes principios activos, hay que destacar el bajo número de casos a los que sólo se les había prescrito el ibandronato (7 casos). Hay que tener en cuenta que este principio activo se comercializó en España en enero de 2007 y la cohorte estudiada comprendía desde enero de 2005 a diciembre de 2008. Además del escaso número de casos con ibandronato, el periodo de seguimiento fue muy corto.

La principal limitación viene por el propio diseño del estudio y es el posible sesgo de indicación. Al tratarse de medicamentos que están indicados en mujeres con alto riesgo de fracturas, es lógico pensar que las personas en tratamiento con bisfosfonatos tendrán un riesgo mayor. Por lo tanto, podría pensarse que la mayor incidencia de fracturas tendría más relación con la situación basal de las pacientes que con los efectos del fármaco. Para minimizarlo este sesgo se

realizó una búsqueda exhaustiva de los diferentes factores de riesgo identificados en la literatura y se ajustó el modelo por dichas comorbilidades. Entre ellas son especialmente trascendentes las fracturas previas y el uso de medicación que pudiera proteger o favorecer las fracturas de cadera. Por ello, se aparearon los casos y los controles por los dos principales factores, la edad y el tiempo de seguimiento en la base BIFAP (modelo 1) y también incluyendo todos los posibles factores de confusión registrados (modelo 2). Es de destacar que la utilización en España de estos fármacos no se ajusta a la evidencia científica, encontrándose un uso importante en personas sin factores de riesgo importantes¹²².

El único factor de riesgo que no se encontraba en la historia clínica fue la densidad mineral ósea, ya que esta prueba no está financiada por el Sistema Nacional de Salud como prueba de cribado. Tan sólo se realizó dicha prueba a un pequeño número de pacientes con unos criterios clínicos muy rigurosos, debido a los bajos valores predictivos positivos y negativos que tiene dicha prueba en nuestra población. No creemos que esto sea una importante limitación ya que se ajustó por el IMC, además del resto de factores de riesgo incluyendo las fracturas previas. En la validación de las tablas de riesgo de fractura, por ejemplo las de FRAX[®], que tienen validez para datos epidemiológicos, se ha visto que el ajuste es similar usando la edad y la DMO o IMC, o bien la edad y fracturas previas¹²³. Lo que es crítico es que se recojan bien los factores de riesgo. Tampoco se utilizaron datos de condición socioeconómica, si bien parece que la asociación, si es que hay alguna, es muy débil¹²⁴.

Con respecto a las fracturas de subtrocánter y diáfisis el número de casos es bajo, al igual que en los demás estudios publicados, dada la baja incidencia de estas fracturas en la población. Debido a los odds ratios observados tan elevados y a la clara tendencia a incrementarse al aumentar la duración del tratamiento, creemos que el número reducido de casos registrados no es una limitación importante.

CONCLUSIONES

- La prescripción de bisfosfonatos no se correlacionó con una disminución del riesgo de fracturas de cadera en mujeres españolas mayores de 65 años al compararlo con las mujeres a las que no se les prescribió.
- Cuando se categorizó la variable de exposición (consumo de bisfosfonatos) en función de la dosis acumulada o de si se trataba de consumidores recientes, actuales o antiguos, no se observó ninguna asociación o tendencia estadísticamente significativa.
- Se observa una asociación entre la duración del tratamiento, medida como tiempo desde la primera dosis, y las fracturas de cadera. La incidencia de fracturas de cadera se incrementa entre las mujeres que han estado expuestas a los bisfosfonatos durante más de tres años.
- El uso de bisfosfonatos en mujeres españolas se correlacionó con incremento del riesgo de padecer fracturas de subtrocánter y de diáfisis.
- Hay una clara asociación entre la duración del tratamiento y la aparición de fracturas de subtrocánter o diáfisis, multiplicándose por tres o más el odds ratio de las mujeres expuestas al fármaco durante más de tres años.

Bibliografía

- ¹ Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2003; 26 (Supl. 3): 7-15
- ² Consensus development conference prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650
- ³ Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Post-menopausal Osteoporosis. World Health Organisation. WHO Technical Report Series 843. Geneva: World Health Organisation; 1994; 843:1-129
- ⁴ WHO scientific group on assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report World Health Organisation 2004.
- ⁵ Alonso-Coello P, García-Franco AL, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008; 336:126
- ⁶ Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312(7041): 1254-9.
- ⁷ Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *Bmj.* 2008 Jan 19;336(7636):124-6.
- ⁸ Sanchez A. ¿Qué son las fracturas atípicas de fémur? *Actual. Osteol* 2012; 8(3): 145-149.
- ⁹ Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* (2013) 8:137; 1-218
- ¹⁰ Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los hospitales del SNS [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. Disponible en: <https://estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
- ¹¹ Michaelsson K, Nordstrom P, Nordstrom A, et al. Impact of hip fracture on mortality: a cohort study in hip fracture discordant identical twins. *J Bone Miner Res* 2014; **29**(2): 424-31 doi: 10.1002/jbmr.2029
- ¹² Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C y Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1998; 3: 211-218
- ¹³ Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *N Engl J Med.* 1991 May 9;324(19):1326-31.
- ¹⁴ Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):767-73.
- ¹⁵ Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254-9.
- ¹⁶ De Laet C, Kanis JA, Odäon A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporosis International.* 2005;16(11):1330-8.
- ¹⁷ Tang X, Liu G, Kang J, Hou Y, Jiang F, Yuan W, et al. Obesity and risk of hip fracture in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.*8(4):e55077.

-
- ¹⁸ Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375-82.
- ¹⁹ Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004 Nov;35(5):1029-37.
- ²⁰ Schwartz AV, Nevitt MC, Brown BW, Jr., Kelsey JL. Increased falling as a risk factor for fracture among older women: the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 2005 Jan 15;161(2):180-5.
- ²¹ Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Feb;16(2):155-62.
- ²² Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y. Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1572-7.
- ²³ Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):737-42.
- ²⁴ Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):799-804.
- ²⁵ Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:802-9
- ²⁶ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321
- ²⁷ Assessment report for calcitonin containing medicinal products. EMA/109665/2013
- ²⁸ Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/02.
- ²⁹ Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (2008). Available from: www.nice.org.uk/TA161
- ³⁰ NICE technology appraisal guidance 160 (amended) Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk/TA160
- ³¹ Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2006. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2007;31(4):130-5.
- ³² Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011;35(4):124-8.
- ³³ Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 1966;212(5065):901-903.
- ³⁴ Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:367-401.
- ³⁵ Erviti J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: evitan o producen fracturas. *Boletín de Información Terapéutica*. 2009; 17(5): 65-73.
- ³⁶ Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.

-
- ³⁷ Cummings SR, Black DM, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- ³⁸ Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43
- ³⁹ Bone HG, Downs RW, Tucci JR, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265-274.
- ⁴⁰ Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- ⁴¹ Harris ST, Watts NB, Genent HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- ⁴² McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- ⁴³ Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, 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.
- ⁴⁴ Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-year zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-22.
- ⁴⁵ Lyles KW, Colón-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(18):1799-1809.
- ⁴⁶ Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *JAMA* 1997;277(14):1159-64.
- ⁴⁷ Arboleya LR, Morales A y Fiter J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Un metaanálisis de los estudios publicados. *Med Clin (Barc)* 2000;114 (Supl 2): 79-84.
- ⁴⁸ Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC and Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-474
- ⁴⁹ Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23(4):508-516.
- ⁵⁰ Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
- ⁵¹ Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannu A, et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23(4):517-523.
- ⁵² Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004523

- ⁵³ Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):291-7.
- ⁵⁴ Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):237-45.
- ⁵⁵ Therapeutics Initiative. A systematic review of the efficacy of bisphosphonates. *Therapeutics Letter* 2011 Sept-Oct 83:1-2.
- ⁵⁶ Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial *JAMA*. 2006;296:2927-2938
- ⁵⁷ Erviti J and Gorricho J. Use of alendronate after 5 years of treatment (letter). *JAMA* 2007;297(18):1979-1981.
- ⁵⁸ Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54.
- ⁵⁹ Whitaker M, Guo J, Kehoe T, et al. Bisphosphonates for osteoporosis. Where do we go from here? *N Engl J Med* 2012; May 9, 2012 (10.1056/NEJMp1202619)
- ⁶⁰ Musini VM, Bassett KL, Wright JM. A systematic review of the efficacy of bisphosphonates. *Therapeutics Letter* 2011;83(Sep-Oct)
- ⁶¹ European Public Assessment Report (EPAR). Zoledrónico. Scientific discussion. London (UK): European Medicines Agency; 2007 Sep. Procedure N.º: EMEA/H/C/595/II/16.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000595/WC500020937.pdf
- ⁶² FDA ALERT [1/7/2008]. Information on Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101551.htm> (last accessed 03/09/2014)
- ⁶³ DeMonaco HJ. Patient- and Physician-Oriented Web Sites and Drug Surveillance: Bisphosphonates and Severe Bone, Joint, and Muscle Pain. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1164-1166.
- ⁶⁴ Kuehn BM. Zoledronic Acid Risks. *JAMA*. 2009; 302(8):838.
- ⁶⁵ Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>
- ⁶⁶ Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.
- ⁶⁷ Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- ⁶⁸ Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
- ⁶⁹ Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.

- ⁷⁰ Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention and management. *Annu Rev Med* 2009; 60: 85-96.
- ⁷¹ Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Nota informativa de la AEMPS (8 de noviembre de 2005). Ref: 2005/17
<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/bisfosfonatos.htm>
- ⁷² Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Nota informativa de la AEMPS (25 de septiembre de 2010). Ref: 2009/10
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm
- ⁷³ Ulmner M, Jarnbring F, Topping O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2014;**72**(1):76-82
- ⁷⁴ Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:1294-1301.
- ⁷⁵ Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61(1)31-33.
- ⁷⁶ Cheung R, Leung KK, Lee KC et al. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007;**13**(6):485-9.
- ⁷⁷ Lee P, van der Wall H, and Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 2007;**30**:590-97.
- ⁷⁸ Goh SK, Yang KY, Koh JSB, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. A caution. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007;**89**-B:349-53.
- ⁷⁹ Sayed-Noor AS and Sjöden GO. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy – a case report. *Acta Orthopædica* 2008;**79**(4):565-567
- ⁸⁰ Visekruna M, Wilson D, and McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;**93**(8):2948-2952.
- ⁸¹ Kwek EBK, Koh JSB and Howe TS. More on atypical fractures of the femoral diaphysis (letter). *N Engl J Med* 2008;**359**(3):316-318.
- ⁸² Lenart BA, Lorich DG, and Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate (letter). *N Engl J Med* 2008;**358**(12):1304-1306.
- ⁸³ Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;**39**:224-31.
- ⁸⁴ Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;**22**(5):346-350.
- ⁸⁵ Sabed-Noor AS, and Sjöden GO. Two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009;**467**:1921-6.
- ⁸⁶ Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, et al. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates. A case series from a Swiss University Hospital. *Drug Safety* 2009;**32**(9):775-785.
- ⁸⁷ Goddard MS, Kristoff RR, Johnston JC, et al. A traumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics* 2009;**32**:607.

-
- ⁸⁸ Odvina CV, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010;72(2): 161-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03581.x
- ⁸⁹ Capeci CM and Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2556-61
- ⁹⁰ Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone*. 2011;48(5):966-71.
- ⁹¹ Schilcher J, Koeppen V, Ranstam J, et al. Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls. *Bone* 2013 Jan;52(1):389-92.
- ⁹² Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305(8):783-9.
- ⁹³ Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. Aug;28(8):1729-37.
- ⁹⁴ Bisfosfonatos y riesgo de fractura atípica de fémur. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Nota informativa de la AEMPS (15 de abril de 2011). Ref: 20011/04
- ⁹⁵ Abrahamsen B, Eiken P, and Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *JBMR*, 2009; 24(6):1095-102. doi: 10.1359/JBMR.081247
- ⁹⁶ Abrahamsen B, Eiken P, and Eastell R. Cumulative Alendronate Dose and the Long-Term Absolute Risk of Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures: A Register-Based National Cohort Analysis *J Clin Endocrin Metab*, 2010; 95(12): 5258-65. doi:10.1210/jc.2010-1571
- ⁹⁷ Crilly RG, Kloseck M, Chesworth B, et al. Comparison of hip fracture and osteoporosis medication prescription rates across Canadian provinces. *Osteoporos Int* 2014;25(1):205-10
- ⁹⁸ Goltz L, Degenhardt G, Maywald U, Kirch W and Schindler C. Evaluation of a program of integrated care to reduce recurrent osteoporotic fractures. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013; 22: 263–270
- ⁹⁹ Salvador JC, Moreno D, Sonogo LA, et al. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación. *Aten Primaria* 2002; 30: 655-661.
- ¹⁰⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Proyecto BIFAP <http://www.bifap.org/summary.php>
- ¹⁰¹ Mamdani M, Kopp A, Hawker G. Hip fractures in users of first- vs. second-generation bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2007 Dec;18(12):1595-600.
- ¹⁰² León Rojas JM. Juicios por comparación, inferencias lingüísticas y actos de decisión en sistemas de representación de conocimiento efectivamente computables basados en unidades vagamente perfiladas. Universidad de Extremadura. Departamento de informática, Area de Lenguajes y sistemas informáticos. 2003
- ¹⁰³ Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE N° 298. 14 de diciembre de 1999.
- ¹⁰⁴ Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE N°274. 15 de noviembre de 2002.

- ¹⁰⁵ Orden SAS/2039/2009, de 20 de julio. BOE 181 20 de junio de 2009. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/infAdministrativa/ayudas/dgFarmaciaICI2011.htm>
- ¹⁰⁶ Erviti J, Alonso A, Gorricho J, Lopez A. Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. *BMJ Open*.2012 Feb 20;3(2). pii: e002084. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002084. Print 2013.
- ¹⁰⁷ Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, Lopez A, Timoner J, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open*.2012 Jan 30;3(1). pii: e002091. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002091
- ¹⁰⁸ Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, Wright JM, Glynn RJ, Sutherland J, et al. Statin Adherence and Risk of Accidents: A Cautionary Tale. *Circulation* 2009;2051-7.
- ¹⁰⁹ Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *Bmj*.2012 344:e1553.
- ¹¹⁰ Curtis JR, Larson JC, Delzell E, Brookhart MA, Cadarette SM, Chlebowski R, et al. Placebo adherence, clinical outcomes, and mortality in the women's health initiative randomized hormone therapy trials. *Med Care*. 2011 May;49(5):427-35.
- ¹¹¹ Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*. 2012 Dec;27(12):2544-50.
- ¹¹² Meijer WM, Penning-van Beest FJ, Olson M, Herings RM. Relationship between duration of compliant bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3217-22.
- ¹¹³ Cadarette SM, Levesque L, Mamdani M, Perreault S, Juurlink DN, Paterson JM, et al. Comparison of orally administered bisphosphonate drugs in reducing the risk of hip fracture in older adults: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2013 Sep;1(3):E97-E105.
- ¹¹⁴ Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*. 2009 Aug;20(8):1353-62.
- ¹¹⁵ Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med*. 2012 Jun 25;172(12):930-6.
- ¹¹⁶ Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010 Nov;25(11):2267-94.
- ¹¹⁷ Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1848-9.
- ¹¹⁸ Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1761-71.
- ¹¹⁹ Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, Femoral shaft and atypical femur fracture: A systematic Review and metanalysis. *J Bone Miner Res* 2013; 28(8): 1729-1737.
- ¹²⁰ 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. *Journal of Bone and Mineral Research*.2014 29(1):1-23.

¹²¹ Ulmmer M, Jarnbring F, Torring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American association of Oral and Maxillofacial surgeons* 2014;72: 76-82

¹²² de Felipe R, Caceres C, Cimas M, Davila G, Fernandez S, Ruiz T. Características clínicas de los pacientes con tratamiento para la osteoporosis en un centro de Atención Primaria: ¿a quién tratamos en nuestras consultas?. *Aten Primaria*. 2010 Nov;42(11):559-63.

¹²³ Ensrud KE, Lui L, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: Is more better? *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(22):2087-94.

¹²⁴ Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Rapp K, Dragano N, et al. Hip fractures and area level socioeconomic conditions: a population-based study. *BMC Public Health*. 2009;9:114.

Anexo I. Publicaciones.

- Publicación de los dataset en Dryad:
<http://datadryad.org/resource/doi:10.5061/dryad.h435m/1>
- Erviti J, Alonso A, Gorricho J, Lopez A. Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. *BMJ Open*.2012 Feb 20; 3(2). pii: e002084. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002084. Print 2013.
- Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, Lopez A, Timoner J, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open*.2012 Jan 30; 3(1). pii: e002091. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002091

Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study

Juan Erviti,¹ Álvaro Alonso,^{2,3} Javier Gorricho,¹ Antonio López¹

To cite: Erviti J, Alonso Á, Gorricho J, *et al*. Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013;**3**:e002084. doi:10.1136/bmjopen-2012-002084

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002084>).

Received 10 September 2012
Revised 18 December 2012
Accepted 14 January 2013

This final article is available for use under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial 2.0 Licence; see <http://bmjopen.bmj.com>

¹Drug Prescribing Service, Navarre Regional Health Service, Pamplona, Navarre, Spain

²Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

³Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Navarre, Pamplona, Navarre, Spain

Correspondence to
Dr Juan Erviti;
jerviti@navarra.es

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between the long-term use of bisphosphonates and the risk of hip fracture compared to never use among women aged 65 years or older.

Design: Case-control study nested in a cohort.

Setting: General practice research database operated by the Spanish Medicines Agency.

Participants: Cases of hip fracture were defined as women aged 65 years or older with a validated first diagnosis of hip fracture between 2005 and 2008. Five controls free of hip fracture were matched on age and calendar-year with each case.

Interventions: Information on bisphosphonate use, hip fractures, comedication and comorbidities was collected.

Primary outcomes: Hip fracture risk comparing bisphosphonate users versus never users.

Secondary outcomes: Hip fracture risk comparing bisphosphonate users versus never users by individual drugs.

Results: The study included 2009 incident hip fractures and 10 045 matched controls. Hip-fracture risk did not differ between bisphosphonate users and never users, adjusted OR=1.09 (95% CI 0.94 to 1.27). No association was observed between hip fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment. However, when treatment duration is analysed as time since first prescription, hip fracture risks of the different subgroups compared to never users obtained were as follows: <1 year, OR 0.85 (95% CI 0.60 to 1.21); 1 to <3 years, OR 1.02 (95% CI 0.82 to 1.26); ≥3 years, OR 1.32 (95% CI 1.05 to 1.65) (p for trend=0.03).

Conclusions: Ever use of oral bisphosphonates was not associated with a decreased risk of hip fracture in women aged 65 or older as compared to never use. No association was observed between hip fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment. However, when treatment duration is analysed as time since first prescription, a statistically significant increased risk for hip fracture was observed in patients exposed to bisphosphonates over 3 years.

Trial Registration: Spanish Ministry of Health. TRA-071

INTRODUCTION

Background

When bisphosphonates came onto the market, they had demonstrated efficacy in

ARTICLE SUMMARY

Article focus

■ The hypothesis of this study is that oral bisphosphonates may not be effective in reducing hip fracture risk in clinical practice in long-term use.

Key messages

- Ever use of oral bisphosphonates was not associated with a decreased risk of hip fracture in women aged 65 or older as compared to never use.
- No association was observed between hip fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment.
- When treatment duration is analysed as time since first prescription, a statistically significant increased risk for hip fracture was observed in patients exposed to bisphosphonates over 3 years.

Strengths and limitations of this study

- The main strength of this study is that it sheds light on the effects of oral bisphosphonates on hip-fracture risk in clinical practice in a Mediterranean population.
- One of the main limitations is the relatively short follow-up period.

the improvement of bone density, but there was no evidence for reduction of hip fractures. They were introduced on the theoretical assumption that the increase in bone density implied a strengthening of the bone structure, and therefore a reduction in the risk of fracture.

In most pivotal trials comparing the effects of alendronate,^{1–4} risedronate^{5–7} or ibandronate⁸ versus placebo, hip fractures were considered as secondary endpoints and outcomes did not show any clear potential benefit in decreasing hip-fracture risk. Several meta-analyses of alendronate and risedronate have been carried out and a statistically significant benefit of these drugs over placebo is reported. However, the clinical significance of the findings is debatable and methodology biases are also present in

Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk

the reviews.⁹ A recent meta-analysis obtained similar results. However, a quality assessment of the trials was carried out and revealed an unclear or high risk of bias in approximately 75% of the trials. This means that the small significant reduction in hip fracture may not be real, or at best, is an exaggeration of the real benefit.¹⁰

In 2006, the longest ever clinical trial evaluating the effects of bisphosphonates was published. After 5 years under alendronate, women were randomised to either continue taking the drug or receive placebo for another 5 years. Discontinuation of alendronate for up to 5 years did not change numerically or statistically either non-spine or hip-fracture incidence.¹¹ However, no comparison between alendronate use versus no use was established. This prompted us to carry out the present study.¹²

The long-term use of bisphosphonates has been associated with deleterious effects on bone structure such as osteonecrosis of the jaw, atypical fractures (subtrochanteric and diaphyseal) and bone pain, which prompted several safety communications issued by both the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency.^{13 14}

In 2008, a cohort study in Danish women with no previous hip fracture was published. The incidence of hip fractures increased in the group treated with alendronate by 50% in relative terms and by 6 cases/1000 women-years in absolute terms.¹⁵ Updated information from this Danish cohort was published in 2010 and the increased incidence of hip fractures in women taking alendronate was confirmed.¹⁶

Objective

The aim of this study is to evaluate the association between the long-term use of bisphosphonates and the risk of hip fracture compared to never use among women aged 65 years or older.

METHODS

Study design and setting

We carried out a case-control study nested in a cohort in Spain using the information from BIFAP (*Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria*, Database for Pharmacoepidemiologic Research in Primary Care). This is a longitudinal population-based database kept by the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices that collates, from 2001 onwards, the computerised medical records of more than 1800 physicians throughout Spain. It includes anonymised information on over 3.2 million patients, totalling over 13.7 million person-years of follow-up.^{17 18}

This project was approved by the Navarre Research Ethics Board, Pamplona, Spain. All data were anonymised and no written consent was necessary for this type of study according to the Spanish regulations (law 41/2002, article 16).

Participants

Cases were defined as women aged 65 years or older with a first diagnosis of hip fracture, using the International Classification of Primary Care (ICPC)-1 codes, recorded between 1 January 2005 and 31 December 2008, and with at least 1 year of follow-up in BIFAP before the event date. The date of hospitalisation served as the index date. All hip-fracture cases were double-checked and validated by both BIFAP and the research team. We excluded women with any history of cancer, Paget disease, prevalent hip fracture and fractures resulting from trauma or motor vehicle collisions. For each case, five controls with no history of hip fracture by the time of the index date of their corresponding case were selected, matched by the same age and calendar year of enrolment in BIFAP.

Medication use and other covariates

Use of bisphosphonates before the index date was obtained from the computerised database. Duration of bisphosphonate exposure was evaluated by examining prescriptions for oral alendronate, risedronate, ibandronate or etidronate from the beginning of therapy to the index date or the corresponding date among controls (Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC) codes: alendronate, M05BA04; alendronate plus vitamin D, M05BB; risedronate, M05BA07 and ibandronate, M05BA06).

Individuals were classified as ever versus never users. Ever users were also divided into *current users* (if the most recent prescription lasted through the index date or ended in the month before it), *recent users* (if the most recent prescription ended between 1 and 6 months before the index date) and *past users* (if the most recent prescription ended more than 6 months before the index date).

In order to assess the effects of treatment length on the outcomes, four different subgroups were considered based on the cumulative duration of actual treatment, namely 30 days or less; >30 days to ≤1 year; >1 to ≤3 years and over 3 years. The effects of time of bisphosphonate exposure on hip-fracture risk were also analysed. Exposure was measured as the time (in days) since the first prescription.

Information on comorbidities (ICPC-1 codes) and use of other medications (ATC codes) was obtained. Patients were considered exposed if the most recent prescription lasted through the index date or ended in the month before it. Other variables such as weight (kg), height (cm), body mass index (kg/m²) and smoking status (yes/no/past smoker) were obtained as well.

Statistical methods

Between 2005 and 2008, we expected to find some 2000 cases and 10 000 controls in our database. This would provide statistical power >90% to detect a change >20% in the risk of having hip fracture associated to

biphosphonate use with an α risk of 5% and a prevalence of exposure of 20%.

We used conditional logistic regression to estimate the ORs and 95% CIs for the association between bisphosphonate exposure and hip fractures. Bisphosphonate use was categorised as ever versus never. In separate analyses, current, recent or past use was also evaluated. Treatment duration was assessed as well and results were tested to identify a trend. The level of significance was established at $p=0.05$. In the duration analysis adjusted for exposure, never users were considered as the reference group. These results were also compared to bisphosphonate users for less than 1 year as a sensitivity analysis in case of selection bias.

An initial 'model 1' adjusted only for matching variables. A second 'model 2' adjusted additionally for smoking, body mass index (BMI), alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, thyroid disease, proton pump inhibitors (PPI) (no use, ≤ 1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤ 1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

RESULTS

Participants

Between 2005 and 2008, 3181 potentially eligible cases were registered. Out of them, we validated 2069 hip fractures and 45 atypical fractures (31 subtrochanteric and

14 shaft fractures). Out of the remainder, 1067 records were classified as 'no case', 718 'other diagnoses' and 349 'lacking information'. Sixty cases were excluded owing to lack of matching controls. A total of 2009 cases were obtained and 10 045 matching controls were selected (figure 1).

The average age of cases was 82.4 ± 6.6 years. In general terms, comorbidities and drug use were more prevalent in cases, whereas smoking status and BMI were similar between cases and controls (table 1).

Outcome data

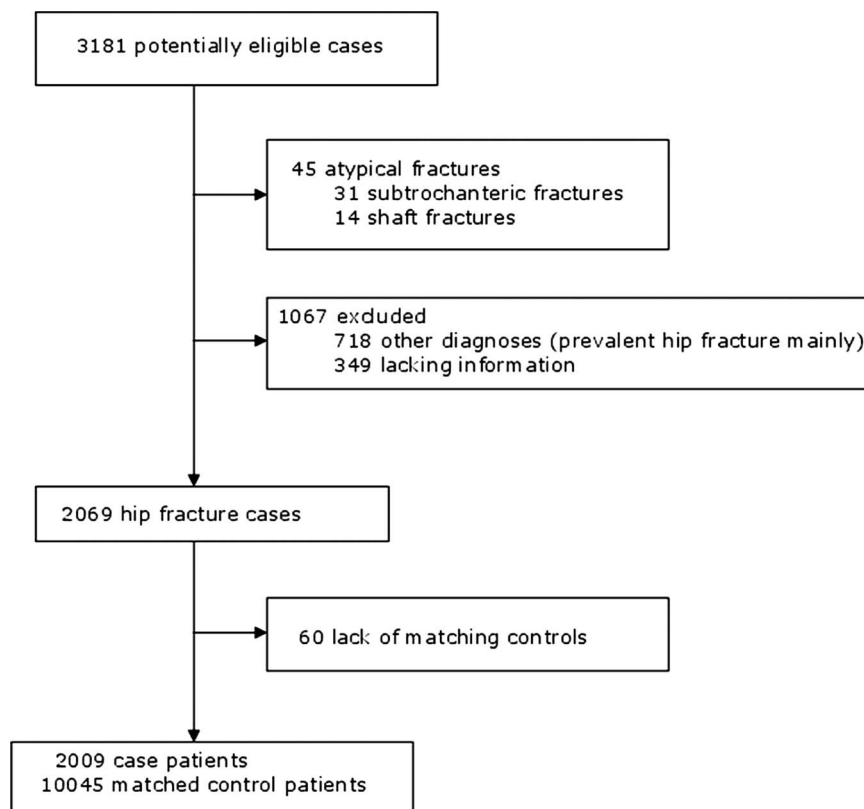
Hip fractures were more frequent among bisphosphonate users, 283 (14.1%) compared to never users, 1207 (12.0%). Results according to timing, duration and bisphosphonate exposure are described in table 2.

Main results

Ever users of bisphosphonates had a higher risk of hip fracture compared to never users (unadjusted OR=1.21, 95% CI 1.05 to 1.39). After adjusting for comedication and pathologies, no significant differences were found between bisphosphonate users and never users, OR=1.09 (95% CI 0.94 to 1.27).

No association was observed between hip-fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment: <1 year, OR 1.20 (95% CI 0.97 to 1.47); 1 to <3 years, OR 0.94 (95% CI 0.74 to 1.20); ≥ 3 years, OR 1.15 (95% CI 0.82 to 1.60) (p for trend=0.63). However, when

Figure 1 Selection of study population.



Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk

Table 1 Characteristics of cases and controls

	Cases	Controls	p Value*
N	2009	10045	
Age (years)	82.4 (6.6)	82.4 (6.6)	1.00
Smoking (%)			0.001
Non-current smoker	69.5	73.4	
Current smoker	2.7	2.0	
Not recorded	27.8	24.6	
Alcoholism (%)	0.4	0.2	0.30
Body mass index (kg/m ²)	27.2 (5.0)	29.0 (5.0)	<0.0001
<20 kg/m ² (%)	2.7	1.0	<0.0001
20–<25 kg/m ² (%)	17.6	12.2	
25–<30 kg/m ² (%)	25.5	28.9	
≥30 kg/m ² (%)	19.8	30.8	
Not recorded (%)	34.4	27.1	
Comorbidities (%)			
Previous fracture	17.2	10.1	<0.0001
Kidney disease	4.9	3.6	0.006
Malabsorption	2.3	2.1	0.54
Stroke	10.7	6.2	<0.0001
Dementia	14.6	6.2	<0.0001
Rheumatoid arthritis	2.3	1.3	0.0006
Diabetes	22.2	17.7	<0.0001
Epilepsy	1.4	0.9	0.03
Parkinson's disease	4.9	1.9	<0.0001
Thyroid disease	10.2	10.8	0.47
Use of medication (%)			
PPI or H2 receptor blocker	38.2	34.0	0.0004
Anxiolytic	29.1	24.8	<0.0001
Antidepressants	22.6	13.8	<0.0001
Antihypertensives	56.8	61.6	<0.0001
Corticosteroids	8.0	7.4	0.33
Sedatives	11.8	9.3	0.0006
Raloxifene	0.3	0.5	0.14
Hormone replacement therapy	0.0	0.0	1.00
Thiazolidinedione	0.3	0.2	0.43

Values correspond to the percentage or means (SD).

*p Values calculated from χ^2 test for categorical values and Student's t test for continuous variables.

PPI, proton pump inhibitors.

treatment duration is analysed as time since first prescription, hip-fracture risk of the different subgroups compared to never users obtained were as follows: <1 year, OR 0.85 (95% CI 0.60 to 1.21); 1 to <3 years, OR 1.02 (95% CI 0.82 to 1.26); ≥3 years, OR 1.32 (95% CI 1.05 to 1.65) (p for trend=0.03). If women exposed to bisphosphonates during less than 1 year were considered as the reference group, hip-fracture risks observed in the different subgroups were: 1 to <3 years, OR 1.56 (95% CI 0.73 to 3.31); ≥3 years, OR 2.31 (95% CI 1.00 to 5.36) (p for trend=0.03) (tables 2 and 3).

No significant trend was observed for timing (past, recent and current use). Past use of bisphosphonates was associated with a statistically significant increase in hip-fracture risk (OR=1.50, 95% CI 1.19 to 1.89), whereas current or recent use was not (table 2).

No protective effect on hip-fracture risk was observed when the results were analysed by individual drugs. On the contrary, a statistically significantly increased risk was found for ibandronate users (OR=3.67, 95% CI 1.31 to 10.3) and for switchers as well (OR=1.63, 95% CI 1.07 to 2.47; table 4).

DISCUSSION

Key results

According to our findings, oral bisphosphonates may not decrease hip-fracture risk in elderly women. In order to reduce selection bias, results were adjusted for copathologies and medication. However, residual selection bias may still occur. In a cohort study in Danish women with a previous fracture but no previous hip fracture, the risk of hip fracture was increased in the group

Table 2 Association of any bisphosphonate use with the risk of hip fracture

n (%)	Cases n (%)	Controls Mean (SD)	Average cumulative duration (days) Mean (SD)	Time since first BP prescription (days) OR (95% CI)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2
Use						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Ever use	283 (14.1)	1207 (12.0)	600 (556)	968 (622)	1.21 (1.05 to 1.39)	1.09 (0.94 to 1.27)
Timing						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Past use	111 (5.5)	347 (3.5)	315 (415)	1164 (601)	1.63 (1.31 to 2.04)	1.50 (1.19 to 1.89)
Recent use	43 (2.1)	127 (1.3)	515 (521)	774 (599)	1.74 (1.22 to 2.47)	1.34 (0.92 to 1.95)
Current use	129 (6.4)	733 (7.3)	769 (563)	903 (612)	0.90 (0.74 to 1.10)	0.84 (0.68 to 1.03)
p for trend					0.54	0.53
Duration						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
(≤30 days)						
>30 days to	139 (6.9)	533 (5.3)	147 (106)	687 (590)	1.34 (1.10 to 1.63)	1.20 (0.97 to 1.47)
≤1 year						
>1 to ≤3 years	92 (4.6)	458 (4.6)	684 (211)	956 (419)	1.03 (0.82 to 1.30)	0.94 (0.74 to 1.20)
>3 years	52 (2.6)	216 (2.2)	1566 (375)	1698 (437)	1.25 (0.91 to 1.70)	1.15 (0.82 to 1.60)
p for trend					0.16*	0.63*
Time since first BP use						
No use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
(≤30 days)						
>30 days to	41 (2.0)	222 (2.2)	140 (99)	194 (103)	0.95 (0.67 to 1.33)	0.85 (0.60 to 1.21)
≤1 years						
>1 to ≤3 years	120 (6.0)	546 (5.4)	454 (299)	727 (209)	1.13 (0.92 to 1.38)	1.02 (0.82 to 1.26)
>3 years	122 (6.1)	439 (4.4)	990 (660)	1618 (445)	1.44 (1.17 to 1.78)	1.32 (1.05 to 1.65)
p for trend†					0.0008	0.03

Model 1: Conditional logistic regression model.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for smoking, body mass index, alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, and thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

*Modelled as the median duration of use in each category.

†Modelled as time in days since first bisphosphonate prescription (0 for no users).

BP, bisphosphonate.

Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk

Table 3 Risk of hip fracture by time since first prescription for bisphosphonates

	Cases n (%)	Controls n (%)	Average cumulative duration (days) Mean (SD)	Time since first BP prescription (days) Mean (SD)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)
Time since first BP use						
>30 days to	41 (14.5)	222 (18.4)	157 (133)	194 (103)	1 (ref)	1 (ref)
≤1 year						
>1 to	120 (42.4)	546 (45.2)	535 (451)	727 (209)	1.23 (0.68 to 2.23)	1.49 (0.71 to 3.13)
≤3 years						
>3 years	122 (43.1)	439 (36.4)	1138 (873)	1618 (445)	1.79 (0.94 to 3.40)	2.21 (0.96 to 5.09)
p for trend*					0.03	0.03

Model 1: Conditional logistic regression model.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for smoking, body mass index, alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, and thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

*Modelled as time in days since first bisphosphonate prescription.

BP, bisphosphonate.

treated with alendronate.^{15 16} This study was performed on alendronate only, whereas in our study all oral bisphosphonates were included. Our findings are in line with the Danish study in which a higher hip-fracture risk was observed.

A recent meta-analysis of clinical trials assessed the effects of bisphosphonates on hip-fracture and wrist-fracture risk. Similar results to previous meta-analyses were observed, namely a 1% absolute reduction of hip-fracture risk in bisphosphonate users. What is new about this publication is that a quality assessment of trials was carried out and revealed an unclear or high risk of bias in approximately 75% of the trials. This means that the small, significant reduction in hip fracture may not be real, or at best, is an exaggeration of the real benefit,¹⁰ which is in line with our findings.

We evaluated the effects of treatment length and the results by individual drugs as secondary outcomes. No association was observed between hip-fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment. However, fracture risk increased with longer exposure to bisphosphonates. A statistically significant trend for increased risk of hip fracture was observed among bisphosphonate users, irrespective of whether the reference group was never users or women under treatment for less than 1 year. Results were tested against the two different reference groups because of the possible selection bias in any of them. The results were consistent in both analyses.

According to the results by individual drugs, no protective effect was observed. On the contrary, a statistically significant increased risk was found for ibandronate users

Table 4 Association of ever use of individual bisphosphonates with the risk of hip fracture

	Cases n (%)	Controls n (%)	Average duration (days)	Time since first prescription (days)	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)
Never use	1726 (85.9)	8838 (88.0)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Alendronate	128 (6.4)	598 (6.0)	599 (566)	956 (603)	1.10 (0.90 to 1.34)	0.99 (0.81 to 1.22)
Risedronate	95 (4.7)	438 (4.4)	508 (459)	822 (503)	1.12 (0.89 to 1.41)	1.02 (0.81 to 1.30)
Etidronate	19 (1.0)	63 (0.6)	818 (629)	1478 (746)	1.55 (0.92 to 2.59)	1.56 (0.91 to 2.65)
Ibandronate	7 (0.4)	9 (0.1)	161 (137)	239 (151)	4.18 (1.55 to 11.2)	3.67 (1.31 to 10.3)
Switcher	34 (1.7)	99 (1.0)	898 (676)	1397 (714)	1.80 (1.21 to 2.68)	1.63 (1.07 to 2.47)

Model 1: Conditional logistic regression model.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for smoking, body mass index, and alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson's disease, and thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, oral corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

and for switchers as well. Probably the ibandronate results in our study are conditioned by a small sample size.

No significant trend was observed for timing (past, recent and current use). Past users showed a statistically significantly higher fracture risk when compared to never users, whereas current or recent users did not. This could be interpreted as if bisphosphonates provided a protective effect on hip-fracture risk that disappears after drug withdrawal. However, there are some other possible explanations for this. First, treatment withdrawal could be more frequent in patients suffering from drug adverse reactions, in those who did not tolerate treatment, or in those who had a poorer clinical status. All these patients have a higher fracture risk, and selection bias is another possible explanation for a higher fracture risk in patients who stopped taking bisphosphonates.

Second, bisphosphonates accumulate in bone structure, and past users are exposed to the drug effects for many years after withdrawal. Given the relatively short follow-up period in this study, all patients are exposed to the drug effects irrespective of whether they are past, recent or current users. Thereby, interpreting results according to these subgroups may be meaningless. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) trial shows that there is no difference in hip-fracture risk between past and current users. Past users had been under treatment for 5 years and had stopped taking the drug 5 years before assessment. This trial supports that alendronate accumulates in the bone, and past users are exposed to the drug effects for many years after withdrawal. Thereby, it makes sense to consider exposure to bisphosphonates in the results analysis. Also, we must take into account that in the FLEX trial there is no selection bias owing to randomisation, and consequently, its findings support that the higher risk observed in the past users in our study may be related to a selection bias and a longer exposure to bisphosphonates in this subgroup as well.

A recent article published by FDA researchers analysed the results of three long-term extension trials on alendronate, risedronate and zoledronic acid. Pooled data pertaining to patients who received continuous bisphosphonate treatment for six or more years resulted in fracture rates ranging from 9.3% to 10.6%, whereas the rate for patients switched to placebo was 8% to 8.8%. These data raise the question on whether long-term use of bisphosphonates is beneficial for patients.¹⁹

With long-term use, it is widely accepted that bisphosphonates may cause osteonecrosis of the jaw and atypical (subtrochanteric and diaphyseal) fractures as well. Recently, a self-controlled case series analysis showed that bisphosphonate use was associated with osteonecrosis at any site.²⁰ Deleterious effects on bone structure have been observed with bisphosphonates and denosumab as well, but not with other osteoporosis drugs. Both type of drugs inhibit bone turnover, and thereby bone strength may be weaker as a result of treatment. Besides, bisphosphonates prolong secondary mineralisation, leading to increased bone density, but decreased bone

toughness occurs owing to higher mineral content (brittle bones).²¹ Since there is a biological rationale to explain the harmful effects of bisphosphonates on bone, more long-term studies are needed to test our findings.

Limitations

One of the main limitations in our study is the relatively short follow-up period. Besides, we relied on prescription data to determine the duration of bisphosphonate exposure. It is sensible to think that real exposure will very likely be lower than registered. In the clinical records included in the BIFAP database, x-ray images are not available, which might occasionally lead to misclassification of cases. However, we believe that this may not be a relevant limitation; yet hip-fracture cases are described in detail in the surgical procedures.

Another aspect to be pointed out is that ibandronate was marketed in Spain in January 2007, and in our study we included incident cases of hip fracture that occurred between 2005 and 2008. Thereby, the exposure of both cases and controls to ibandronate is rather short term.

Confounding by indication is a possible bias of this study. Theoretically, women in a poor baseline condition could be prescribed bisphosphonates to a greater extent when compared to women with a better health status. In order to minimise this bias, results were adjusted for previous fractures, comorbidities and use of other medications.

Bone mineral density (BMD) determination is not a standard test available in the public health system in Spain. Thereby, information on BMD in clinical records was rather scarce. However, this test has a very poor fracture risk predictive value and its clinical relevance can be challenged. When it comes to adjusting crude data, we used other bone-related variables instead, such as the prevalence of previous fractures.

In our study, no information on vitamin D plasma levels in our patients was available. However, we believe that this does not pose any problem since patients were not institutionalised, and in Spain the exposure to sunlight is sufficient to ensure adequate levels of vitamin D. Furthermore, almost 90% of women aged 65 or older take supplements of calcium plus vitamin D.²²

Conclusions

Ever use of oral bisphosphonates was not associated with a decreased risk of hip fracture in women aged 65 or older as compared to never use. No association was observed between hip-fracture risk and cumulative duration of bisphosphonate treatment. However, when treatment duration is analysed as time since first prescription, a statistically significantly increased risk for hip fracture was observed in patients exposed to bisphosphonates over 3 years.

Acknowledgements The authors would like to thank the collaboration of general practitioners contributing to BIFAP.

Contributors JE, AA, JG and AL were responsible for developing the study concept and design, data validation and interpretation of the results. AA performed the statistical analyses. JE drafted the manuscript. All authors have

Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk

been involved in revising and elaborating it critically in the intellectual context. All authors read and approved the final manuscript.

Funding The present study is funded by the Spanish Ministry of Health, grant SAS/2481/2009 no TRA-071.

Competing interests The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) provided the crude data from BIFAP to the researchers according to an agreement with the Health Department of Navarre Government but did not take part in the design or in the study development. Authors are fully responsible for the analysis, results and opinions appearing in the paper and do not represent the position of the AEMPS. The views expressed are those of the authors only and do not necessarily represent the position of their respective institutions.

Ethics approval Navarre Research Ethics Board, Pamplona, Spain.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data are available.

REFERENCES

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson D, *et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
- Lieberman UA, Weiss SR, Broll J, *et al.* Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–43.
- Bone HG, Downs RW, Tucci JR, *et al.* Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265–74.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, *et al.* Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, *et al.* Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, *et al.* Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9.
- Erviti J. Bisphosphonates: do they prevent or cause bone fractures? *Drug Ther Bull* 2009;17:65–75.
- Therapeutics initiative. A systematic review of the efficacy of bisphosphonates. *Ther Lett* 2011;83:1–2.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, *et al.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927–38.
- Erviti J, Gorricho J. Use of alendronate after 5 years of treatment (letter). *JAMA* 2007;297:1979–81.
- CHMP assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. EMEA/CHMP/291125/2009. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf (accessed 2 Aug 2012).
- FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm229171.htm> (accessed 2 Aug 2012).
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095–102.
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based National cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5258–65.
- Salvador JC, Moreno D, Sonogo LA, *et al.* El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación. *Aten Primaria* 2002;30:655–61.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Proyecto BIFAP <http://www.bifap.org/summary.php> (accessed 22 Aug 2012).
- Whitaker M, Guo J, Kehoe T, *et al.* Bisphosphonates for osteoporosis. Where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048–51.
- Vlad SC, Zhu Y, Niu J, *et al.* Bisphosphonate use may be a risk factor for osteonecrosis at any site: a self-controlled case series analysis [abstract]. 27th ICPE: International Conference on Pharmacoeconomics & Therapeutic Risk Management. Chicago, 2011;[274].
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, *et al.* Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.
- Garjón Javier, J. Calcium supplements: are we doing it right? *DTB Navarre* 2012;20(3):1–12.



Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study

Juan Erviti, Álvaro Alonso, Javier Gorricho, et al.

BMJ Open 2013 3:

doi: 10.1136/bmjopen-2012-002084

Updated information and services can be found at:
<http://bmjopen.bmj.com/content/3/2/e002084.full.html>

These include:

- | | |
|-------------------------------|---|
| References | This article cites 18 articles, 3 of which can be accessed free at:
http://bmjopen.bmj.com/content/3/2/e002084.full.html#ref-list-1 |
| Open Access | This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license. See:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/ and
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/legalcode |
| Email alerting service | Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article. |
-

- | | |
|--------------------------|---|
| Topic Collections | Articles on similar topics can be found in the following collections
Epidemiology (328 articles)
Pharmacology and therapeutics (124 articles) |
|--------------------------|---|
-

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study

Juan Erviti,¹ Álvaro Alonso,^{2,3} Belén Oliva,⁴ Javier Gorricho,¹ Antonio López,¹ Julia Timoner,⁴ Consuelo Huerta,⁴ Miguel Gil,⁴ Francisco De Abajo^{4,5}

To cite: Erviti J, Alonso Á, Oliva B, *et al*. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013;**3**:e002091. doi:10.1136/bmjopen-2012-002091

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002091>).

Received 10 September 2012
Accepted 21 December 2012

This final article is available for use under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial 2.0 Licence; see <http://bmjopen.bmj.com>

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Juan Erviti;
jerviti@navarra.es

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between bisphosphonate use and the risk of atypical femoral fractures among women aged 65 or older.

Design: Nested case-control study.

Setting: General practice research database in Spain.

Exposures: Use of oral bisphosphonates before the occurrence of atypical fractures among cases or the corresponding index date among controls. Bisphosphonate use was categorised as ever versus never users. Ever users were divided according to the total time since first prescription.

Main outcome measures: Cases were defined as women aged 65 years or older with a first diagnosis of subtrochanteric or diaphyseal fracture, recorded in the BIFAP database between 1 January 2005 and 31 December 2008, and with at least 1 year of follow-up before the index date. For each case, five age-matched and calendar-year-matched controls without a history of hip or atypical fracture were randomly selected from the database.

Statistical analysis: OR of atypical femoral fracture by bisphosphonate use was determined using conditional logistic regression. Models were adjusted for comorbidities and use of other medications.

Results: The analysis included 44 cases and 220 matched controls (mean age, 82 years). Ever use of bisphosphonates was more frequent in cases than controls (29.6% vs 10.5%). In multivariate analyses, OR (95% CI) of atypical femoral fracture was 4.30 (1.55 to 11.9) in ever versus never users of bisphosphonates. The risk increased with long-term use, with an OR of 9.46 (2.17 to 41.3) comparing those using bisphosphonates over 3 years versus no users (*p* for trend=0.01).

Conclusions: Bisphosphonate use was associated with an increased risk of subtrochanteric or diaphyseal fractures in elderly women in a low fracture risk population, with a higher risk among long-term bisphosphonate users.

INTRODUCTION

Background

In 2005, Odvina *et al*¹ published the first paper warning about the potentially harmful

ARTICLE SUMMARY

Article focus

- The hypothesis of this study is that oral bisphosphonates may increase atypical femoral fracture risk in elderly women in long-term use.

Key messages

- Bisphosphonate use was associated with an increased risk of atypical femoral fractures in elderly women.
- A higher risk was observed among long-term bisphosphonate users.

Strengths and limitations of this study

- The main strength is that the observed ORs indicate a strong association between bisphosphonate use and increased atypical femoral fracture risk, which can hardly be challenged on grounds of bias in the design.
- One of the main limitations of this study is the small number of cases, which made it unfeasible to perform subgroup or individual drugs analyses. x-Ray images were not available. However, this may not be a relevant limitation; yet hip fracture cases are described in detail in the surgical procedures.

effects of alendronate due to suppression of bone remodelling. Spontaneous fractures were observed in nine patients receiving long-term treatment with the drug (between 3 and 8 years). It was hypothesised that bisphosphonate long-term use might increase the risk of fracture and cause difficulties in repairing fractures in some patients.

Then more cases and short series of cases were described.²⁻¹¹ During 2009, a case-control study was carried out to evaluate the association between low impact femur fractures and the long-term use of bisphosphonates.¹² A comparison was made between 41 subtrochanteric or diaphyseal fractures with 82 control patients with femoral or

Oral bisphosphonates increase the risk of atypical femoral fracture

intertrochanteric fractures. A strong association was found between the use of bisphosphonates and atypical fractures. At the same time, a typical radiological pattern was described for the fractures related to bisphosphonates. During the same year, more cases and series of cases of femur fractures associated with the use of bisphosphonates were published.^{13–16} The capacity of bisphosphonates to weaken bone structure is reflected in an article that describes a series of seven cases of bilateral fractures or sequential cases of low-impact fractures, all associated with the treatment with alendronate for at least 5 years.¹⁷ These included one patient with simultaneous bilateral femur fractures affecting the diaphysis, two patients with sequential subtrochanteric fractures and four patients in whom a contralateral subtrochanteric fracture was discovered after diagnosing the initial fracture.

Finally, in two cohort analyses, bisphosphonate use was associated with a much higher relative risk of atypical fractures^{18 19} (17-fold and 47-fold higher, respectively), while a recent case–control study showed a threefold increase in bisphosphonate users.²⁰ More studies in different populations with sufficient sample sizes are needed in order to shed more light on the use of bisphosphonates and atypical fracture risk.

Objective

The aim of this study is to evaluate the association between the use of bisphosphonates and the risk of subtrochanteric or diaphyseal fractures among women aged 65 years or older in a Mediterranean population. We hypothesised that oral bisphosphonates could increase subtrochanteric or diaphyseal fracture risk.

METHODS

Study design and setting

We carried out a case-control study nested in the Spanish database BIFAP (*Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria*, Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care). This is a longitudinal population-based database maintained by the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices that collects, from 2001 onwards, the computerised medical records of >3.2 million patients attended to by more than 1800 primary care physicians throughout Spain. It includes anonymised information on >13.7 million person-years of follow-up.^{21 22} This project was approved by the Navarre Research Ethics Board, Pamplona, Spain.

Participants

Cases were defined as women aged 65 years or older with a first diagnosis of subtrochanteric or diaphyseal fracture, recorded between 1 January 2005 and 31 December 2008, and with at least 1 year of follow-up in BIFAP before the event date. Preselected cases for hip fracture were identified by both ICPC-2 codes and free text searching. All clinical records of the potential cases

were manually reviewed by the BIFAP team blinded to the exposure status. The date of hospitalisation served as the index date. We excluded women with any history of cancer, Paget disease, prevalent hip fracture and fractures resulting from trauma or motor vehicle collisions. For each case, five controls with no history of hip fracture at the time of the index date of their corresponding case were selected, matched by the same age and calendar year of enrolment in BIFAP.

Medication use and other covariates

The use of bisphosphonates before the index date was obtained from the computerised database. Duration of bisphosphonate exposure was evaluated by examining prescriptions for oral alendronate, risedronate, ibandronate or etidronate from the beginning of therapy to the index date or the corresponding date among controls (ATC codes: alendronate, M05BA04; alendronate plus vitamin D, M05BB; risedronate, M05BA07 and ibandronate, M05BA06).

Individuals were classified as ever versus never users. Ever users were those with at least one prescription, with no minimum duration. Ever users were also divided into *current users* (if the most recent prescription lasted through the index date or ended in the month before it), *recent users* (if the most recent prescription ended between 1 and 6 months before the index date) and *past users* (if the most recent prescription ended more than 6 months before the index date).

In order to assess the effects of treatment length on the outcomes, four different subgroups were considered based on the cumulative duration of actual treatment, namely 30 days or less; >30 days to ≤1 year; >1 to ≤3 years and over 3 years. The effects of time of bisphosphonate exposure on atypical hip fracture risk were also analysed. Exposure was measured as the time (in days) since the first prescription.

Information on comorbidities (ICPC-2 codes) and the use of other medications (ATC codes) was obtained. The cumulative total days of treatment was calculated for each individual drug. The time between last prescription and index date was also calculated. Other variables such as weight (kg), height (cm), body mass index (kg/m²) and smoking status (yes/no/past smoker) were obtained as well.

Statistical methods

We used conditional logistic regression to estimate the ORs and 95% CIs for the association between bisphosphonate exposure (ever vs never) and hip fractures. Treatment duration was assessed as well and results were tested to identify a trend. Tests for trend were performed assigning the median to each category of ordinal variables and including that value as a continuous variable in the models. The level of significance was established at $p=0.05$.

An initial model was adjusted only for matching variables. Additionally, a second model was adjusted for

Oral bisphosphonates increase the risk of atypical femoral fracture

smoking, BMI, alcoholism, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson disease, thyroid disease and use of proton pump inhibitors (no use, ≤ 1 year, > 1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, corticosteroids (no use, ≤ 1 year, > 1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

RESULTS

Between 2005 and 2008, 45 atypical fractures (31 subtrochanteric and 14 shaft fractures) were observed. The average age of cases was 82.2 ± 6.7 years. Previous fractures and drug use were more prevalent in cases than in controls (table 1).

Ever use of bisphosphonates was more frequent in cases than in controls, 13 (29.6%) versus 23 (10.5%) yielding to an adjusted OR=4.30 (95% CI 1.55 to 11.9). Within ever users, no apparent difference was observed between

current, recent or past users, although the numbers were quite small. A duration-dependent association was suggested, with a higher risk among those with longer exposure to bisphosphonates (> 3 years, OR=9.46 (95% CI 2.17 to 41.3) (table 2). The results by individual drugs are not shown because of insufficient sample size.

DISCUSSION

Key results

Our findings show an increase of atypical fracture risk among ever users of bisphosphonates versus never users, and a distinct duration-response association, with higher risk among women using bisphosphonates for a longer time period. Results did not vary for bisphosphonate use timing (current use, recent use and past use). Since these drugs accumulate in the bone and remain there for years, this grading system may not make any relevant difference, being more important than overall cumulative exposure expressed as time in days since the first prescription. Both unadjusted and adjusted data show a duration-dependent association between bisphosphonate use and higher risk of atypical fractures.

Both cohort and case-control studies show an increased risk of atypical fractures associated with bisphosphonate use. One peculiarity about our study is that it was carried out in a Mediterranean population, which has a lower risk of bone fractures compared to Anglo-Saxon or Northern European countries. It could be hypothesised that, because of the lower risk of fractures in the Spanish population, the association between bisphosphonates and subtrochanteric or diaphyseal fractures might not be evident. However, our results are similar to those obtained in the largest case-control study published so far²⁰ and show an overall fourfold higher risk. In this study, an association between long-term use and higher risk was also observed. In two cohort studies, the overall fracture risk observed was much higher.^{18 19} A recent study also found a higher atypical femoral fracture risk associated with bisphosphonate use when classic fractures are used as controls. In this study, longer duration of treatment resulted in augmented risk.²³ Another cohort study with a follow-up period of 10 years also found that the incidence of atypical fractures increases with a longer duration of bisphosphonate use.²⁴

Bisphosphonates induce apoptosis of the osteoclasts and inhibit bone resorption. However, during the normal process of bone remodelling, the formation of bone produced by osteoblasts is induced by osteoclasts, which implies that on reducing the resorptive activity, there is also an accompanying reduction in bone formation. The greater bone density observed after treatment with bisphosphonates may thus reflect bone weakness and not strength, given the increase of mineral content in the bone. Bisphosphonates also weaken the collagen structure and produce an accumulation of microscopic injuries in the bone structure. Biologically, this makes it

Table 1 Characteristics of cases and controls

	Cases	Controls
N	44	220
Age (years) (\pm SD)	82.2 (6.7)	82.2 (6.6)
Smoking (%)		
Non-current smoker	77.3	70.9
Current smoker	2.3	3.2
Not recorded	20.5	25.9
Alcoholism	0.0	0.0
Body mass index (kg/m^2) (\pm SD)	29.4 (4.9)	29.1 (5.3)
$< 20 \text{ kg}/\text{m}^2$ (%)	0.0	1.4
$20 - < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (%)	9.1	14.1
$25 - < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (%)	29.6	25.0
$\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (%)	31.8	32.3
Not recorded (%)	29.6	27.1
Comorbidities (%)		
Previous fracture	20.5	8.2
Kidney disease	4.6	5.0
Malabsorption	2.3	1.4
Stroke	9.1	6.4
Dementia	9.1	8.6
Rheumatoid arthritis	2.3	1.4
Diabetes	18.2	20.5
Epilepsy	2.3	0.5
Parkinson disease	0.0	1.8
Thyroid disease	9.1	13.2
Use of medication (%)		
PPI or H2 receptor blocker	34.1	33.2
Anxiolytic	22.7	24.1
Antidepressants	9.1	19.6
Antihypertensives	50.0	60.9
Oral corticosteroids	4.6	7.3
Sedatives	9.1	6.8
Raloxifene	0.0	2.3
Hormone replacement therapy	0.0	0.0
Thiazolidinedione	0.0	0.0

Values correspond to percentage or means (SD).

Table 2 Association of any bisphosphonate use with the risk of atypical femoral fracture

	Cases	Controls	Average cumulative duration (days)	Time since first bisphosphonate prescription (days)	Model 1	Model 2
	n (%)	n (%)	Mean (SD)	Mean (SD)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Use						
No use	31 (70.5)	197 (89.5)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Ever use	13 (29.6)	23 (10.5)	658 (538)	1007 (708)	3.63 (1.64 to 8.02)	4.30 (1.55 to 11.9)
Timing						
No use	31 (70.5)	197 (89.5)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
Past use	3 (6.8)	6 (2.7)	567 (569)	1655 (772)	3.16 (0.76 to 13.0)	4.43 (0.62 to 31.9)
Recent use	1 (2.3)	2 (0.9)	299 (199)	448 (87)	4.89 (0.27 to 87.1)	3.40 (0.03 to 384)
Current use	9 (20.5)	15 (6.8)	737 (546)	835 (566)	3.76 (1.51 to 9.36)	4.29 (1.39 to 13.3)
Duration						
No use	31 (70.5)	197 (89.6)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
≤1 year	4 (9.1)	8 (3.6)	156 (100)	675 (731)	3.27 (0.92 to 11.7)	2.55 (0.47 to 13.7)
>1–≤3 year	4 (9.1)	12 (5.5)	622 (213)	967 (673)	2.01 (0.58 to 6.92)	1.68 (0.36 to 7.85)
>3 year	5 (11.4)	3 (1.4)	1485 (341)	1587 (346)	9.18 (2.12 to 38.9)	31.9 (4.05 to 251)
p for trend*					0.002	0.0007
Time since first bisphosphonate prescription						
No use	31 (70.5)	197 (89.6)	–	–	1 (ref.)	1 (ref.)
<1 year	3 (6.8)	2 (0.9)	142 (120)	150 (130)	10.0 (1.6 to 62.0)	4.98 (0.56 to 44.2)
1–<3 year	4 (9.1)	13 (5.9)	446 (230)	659 (180)	1.94 (0.56 to 6.76)	1.72 (0.36 to 8.34)
≥3 year	6 (13.6)	8 (3.6)	1100 (582)	1737 (540)	4.71 (1.52 to 14.6)	9.46 (2.17 to 41.3)
p for trend†					0.03	0.01

Model 1: Conditional logistic regression model adjusted for matching variables.

Model 2: Conditional logistic regression model adjusted for matching variables, smoking, alcoholism, BMI, previous fracture, kidney disease, malabsorption, stroke, dementia, rheumatoid arthritis, diabetes, epilepsy, Parkinson disease, thyroid disease, PPI (no use, ≤1 year, >1 year), anxiolytics, sedatives, antidepressants, antihypertensives, corticosteroids (no use, ≤1 year, >1 year), raloxifene, hormone replacement therapy and thiazolidinediones.

*Modelled as the median duration of use in each category.

†Modelled as time in days since first bisphosphonate prescription (0 for no users).

BMI, body mass index; PPI, proton pump inhibitor.

plausible that long-term bisphosphonate use would increase the risk of fracture and cause difficulty in repairing fractures.

Deleterious effects on bone structure have been observed with both bisphosphonates and denosumab but not with other drugs used for osteoporosis. Both types of drugs inhibit the activity of osteoclasts and, thereby, bone resorption. Since osteoblastic bone formation follows osteoclastic resorption during normal bone remodelling, the inhibition of resorption is accompanied by a decrease in bone formation. In other words, bone strength may be weaker as normal turnover is inhibited. Furthermore bisphosphonates prolong secondary mineralisation leading to increased bone mineral density (BMD) but decreased bone strength due to a higher mineral content (brittle bones).

A typical radiological pattern was described for the fractures related to bisphosphonates and a high association between the use of bisphosphonates and the appearance of this radiological pattern.²⁵ Also, Koh *et al*²⁶ determined that atypical lesions are more frequent in the femur regions of maximal tension loading. Thereby, there is a biological, radiological and mechanical rationale for an increase in atypical fracture risk associated with the use of bisphosphonates.

Limitations

One of the main limitations of this study is the small number of cases, which made it unfeasible to perform subgroup or individual drugs analyses and led to wide CIs in the estimates of association. Also, we relied on prescription data to determine the exposure status and duration of bisphosphonate exposure. It is sensible to think that real exposure will surely be lower than registered to some extent. However, this will most probably represent a non-differential misclassification that would distort the result towards the null value. Therefore, given that our findings show an increase in atypical fracture risk associated with bisphosphonate use, we may assume that it represents a conservative estimate.

BMD determination is not a standard test available in the public health system in Spain. Thereby, information on bone density in clinical records was rather scarce. In any case, this test has a very poor fracture risk predictive value and its clinical relevance can be challenged. In the present analysis, we adjusted for other bone-related variables. One of these, the prevalence of previous fractures, might confound the association between bisphosphonate use and the risk of fracture. In order to minimise confounding by indication bias, results were adjusted for previous fractures, comorbidities and use of other medications.

Finally, our study had a case-control design and not a cohort design, which is supposed to be a stronger method. However, our cases and controls were selected from a well-defined cohort, reducing the possibility of selection bias, and information on treatment use and comorbidities was recorded before hip fractures occurred, making differential misclassification of the exposure less likely.

CONCLUSION

Bisphosphonate use was associated with an increased risk of subtrochanteric or diaphyseal fractures in elderly women in a low fracture risk population, with a higher risk among long-term bisphosphonate users.

Author affiliations

¹Drug Prescribing Unit, Navarre Health Service, Pamplona, Navarre, Spain

²Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

³Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Navarre, Pamplona, Navarre, Spain

⁴BIFAP Research Unit, Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Agency for Medicines and Medical Devices, Madrid, Spain

⁵Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology Unit, University Hospital "Príncipe de Asturias", University of Alcalá, Madrid, Spain

Acknowledgements The authors would like to thank the collaboration of general practitioners and regional authorities contributing to BIFAP.

Contributors JE, AA, JG, AL, JT, MG and FD were responsible for development of the study concept and design and interpretation of the results. JE, AA, JG, AL, JT and MG carried out the data validation. AA performed the statistical analyses. BO and CH were responsible for data extraction. JE drafted the manuscript. All authors have been involved in revising and elaborating it critically in the intellectual context.

Funding This study received a grant from the Spanish Ministry of Health, SAS/2481/2009 (TRA-071). BIFAP is funded by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

Competing interests None. The views expressed in this paper are those of the authors and do not represent necessarily those of their respective institutions.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data were shared with other parties.

REFERENCES

- Odivina CV, Zerwekh JE, Rao DS, *et al*. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.
- Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006;61:31–3.
- Cheung R, Leung KK, Lee KC, *et al*. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007;13:485–9.
- Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 2007;30:590–7.
- Goh SK, Yang KY, Koh JSB, *et al*. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy. A caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89-B:349–53.
- Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy—a case report. *Acta Orthop* 2008;79:565–7.
- Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008;93:2948–52.
- Kwek EBK, Koh JSB, Howe TS. More on atypical fractures of the femoral diaphysis (letter). *N Engl J Med* 2008;359:316–18.
- Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate (letter). *N Engl J Med* 2008;358:1304–6.
- Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, *et al*. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224–31.
- Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, *et al*. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346–50.

Oral bisphosphonates increase the risk of atypical femoral fracture

12. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, *et al.* Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1353–62.
13. Sabet-Noor AS, Sjöden GO. Two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1921–6.
14. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, *et al.* Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates. A case series from a Swiss University Hospital. *Drug Saf* 2009;32:775–85.
15. Goddard MS, Kristoff RR, Johnston JC, *et al.* A traumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics* 2009;32:607.
16. Odvina CV, Levy S, Rao S, *et al.* Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:161–8.
17. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2556–61.
18. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, *et al.* Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966–71.
19. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
20. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, *et al.* Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783–9.
21. Salvador Rosa JC, Moreno Pérez D, *et al.* El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación. *Aten Primaria* 2002;30:655–61.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Proyecto BIFAP <http://www.bifap.org/summary.php> (accessed 4 Sept 2012).
23. Meier RPH, Perneger TV, Stern R, *et al.* Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012;172:930–6.
24. Dell RM, Adams AL, Greene DF, *et al.* Incidence of Atypical Nontraumatic Diaphyseal Fractures of the Femur. *JBMR* 2012;27:2544–50.
25. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, *et al.* Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1353–62.
26. Koh JSB, Goh SK, Png MA, *et al.* Distribution of atypical fractures and cortical stress lesions in the femur: implications on pathophysiology. *Singapore Med J* 2011;52:77–80.



Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case –control study

Juan Erviti, Álvaro Alonso, Belén Oliva, et al.

BMJ Open 2013 3:

doi: 10.1136/bmjopen-2012-002091

Updated information and services can be found at:

<http://bmjopen.bmj.com/content/3/1/e002091.full.html>

These include:

- | | |
|-------------------------------|---|
| References | This article cites 25 articles, 3 of which can be accessed free at:
http://bmjopen.bmj.com/content/3/1/e002091.full.html#ref-list-1 |
| Open Access | This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license. See:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/ and
http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/legalcode . |
| Email alerting service | Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article. |
-

Topic Collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Epidemiology](#) (328 articles)
[Geriatric medicine](#) (42 articles)
[Pharmacology and therapeutics](#) (124 articles)

Notes

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>

Anexo II. Diccionario de la base de datos:

	Nombre de la Variable	Descripción	Valores
1	id	ID	
2	Id_Caso	ID for matched case	
3	NHC	Clinical center number	
4	F_INICIO	Date of initial enrolment in BIFAP	
5	FIRST_DATE	Date of event (cases) or matched date (controls) [index date]	
6	case	Case status	1 – Case 0 – Control
7	age	Age, in years	
8	F_HMANO_VAR	Hand fracture	1 – Yes, 0 – No
9	F_HMANO_FEC	Date of hand fracture	
10	F_CUB_RAD_VAR	Forearm fracture	1 – Yes, 0 – No
11	F_CUB_RAD_FEC	Date of forearm fracture	
12	F_TIB_PER_VAR	Tibia or fibula fracture	1 – Yes, 0 – No
13	F_TIB_PER_FEC	Date of tibia or fibula fracture	
14	FRACT_PREV_VAR	Any previous fracture	1 – Yes, 0 – No
15	FRACT_PREV_FEC	Date of previous fracture	
16	HIPERPARA_VAR	History of hyperparathyroidism	1 – Yes, 0 – No
17	HIPERPARA_FEC	Date of first dx of hyperparathyroidism	
18	INFEC_AL_VAR	History of bone infection	1 – Yes, 0 – No
19	INFEC_AL_FEC	Date of first bone infection	
20	I_RENAL_VAR	Renal insufficiency	1 – Yes, 0 –

			No
21	I_RENAL_FEC	Date of first renal insufficiency	
22	MALAB_VAR	History of malabsorption	1 – Yes, 0 – No
23	MALAB_FEC	Date of malabsorption diagnosis	
24	ACV_VAR	History of stroke	1 – Yes, 0 – No
25	ACV_FEC	Date of first stroke	
26	ALZHEIM_VAR	History of dementia	1 – Yes, 0 – No
27	ALZHEIM_FEC	Date of dementia	
28	ANOM_AL_VAR	History of birth bone defect	1 – Yes, 0 – No
29	ANOM_AL_FEC	Date of diagnosis of bone defect	
30	ARTRIT_VAR	History of rheumatoid arthritis	1 – Yes, 0 – No
31	ARTRI_FEC	Date of rheumatoid arthritis	
32	CUSH_VAR	History of Cushing's disease	1 – Yes, 0 – No
33	CUSH_FEC	Date of Cushing's disease	
34	DIAB_VAR	History of diabetes	1 – Yes, 0 – No
35	DIAB_FEC	Date of diabetes diagnosis	
36	EPILEP_VAR	History of epilepsy	1 – Yes, 0 – No
37	EPILEP_FEC	Date of epilepsy	
38	PARKIN_VAR	History of Parkinson disease	1 – Yes, 0 – No
39	PARKIN_FEC	Date of Parkinson disease	
40	TIROID_VAR	History of thyroid disease	1 – Yes, 0 – No
41	TIROID_FEC	Date of thyroid disease	
42	TUBERC_VAR	History of tuberculosis	1 – Yes, 0 – No
43	TUBERC_FEC	Date of tuberculosis	
44	BIFOS_1_Fec	Date of 1 st bisphosphonate use	

45	Refluj_Int	Time in days since ending last prescription for PPIs or H2 antagonists	
46	AINE_Int	Time in days since ending last prescription for NSAIDs	
47	Alzhe_Int	Time in days since ending last prescription for Alzheimer/dementia drug	
48	Ansiol_Int	Time in days since ending last prescription for anxiolytic	
49	AntiArrit_Int	Time in days since ending last prescription for anti-arrhythmic	
50	Antidep_Int	Time in days since ending last prescription for antidepressant	
51	Antihiper_Int	Time in days since ending last prescription for antihypertensive	
52	AntiPark_Int	Time in days since ending last prescription for antiparkinsonian	
53	AntiTrom_Int	Time in days since ending last prescription for antithrombotic	
54	ARA_Int	Time in days since ending last prescription for angiotensin receptor blocker	
55	Betab_Int	Time in days since ending last prescription for beta-blocker	
56	BIFOS_DD	Bisphosphonate dosage	
57	Bloq_Cal_Int	Time in days since ending last prescription for calcium channel blocker	
58	Cortico_Int	Time in days since ending last prescription for corticosteroids	
59	Cortico_DurC	Days using corticosteroids in the last prescription period before index date	
60	Diuret_Int	Time in days since ending last prescription for diuretics	
61	Hipn_t_Int	Time in days since ending last prescription for sedatives	
62	IBP_Int	Time in days since ending last prescription for PPI	

63	IBP_DurC	Days using PPIs in the last prescription period before index date	
64	IECA_Int	Time in days since ending last prescription for ACE inhibitor	
65	IRS_Int	Time in days since ending last prescription for serotonin receptor inhibitor	
66	Nitrat_Int	Time in days since ending last prescription for nitrates	
67	Otros_AntiHipert_Int	Time in days since ending last prescription for other antihypertensive	
68	Ralox_Int	Time in days since ending last prescription for raloxifene	
69	THS_Int	Time in days since ending last prescription for hormone replacement therapy	
70	Tiazol_Int	Time in days since ending last prescription for thiazolidinediones	
71	TAB_FUMA_PRE	Smoking status before index date	1, 6 – Current smoker; 2 – never smoker; 3 – past smoker; other - missing
72	TAB_FUMA_POST	Smoking status after index date	
73	TAB_FECHA_DESCONOCIDA	Smoking status, date unknown	
74	IMC_SI_NO	Body mass index, present	1 – Yes, 0 – No
75	IMC_VALOR	Body mass index, value in kg/m ²	
76	ALC_FAR	Alcoholism, based on medication use	
77	ALC_CIAF	Alcoholism, based on primary care codes	
78	Alendro_Int	Time in days since ending last prescription for alendronate	
79	Alendro_DurA	Days using alendronate before index date	

80	Alendro_Colec_Int	Time in days since ending last prescription for alendronate + cholecalciferol	
81	Alendro_Colec_DurA	Days using alendronate+cholecalciferol before index date	
82	Etidron_Int	Time in days since ending last prescription for etidronate	
83	Etidron_DurA	Days using etidronate before index date	
84	Ibandro_Int	Time in days since ending last prescription for ibandronate	
85	Ibandro_DurC	Days using ibandronate in the last prescription period before index date	
86	Ibandro_DurA	Days using ibandronate before index date	
87	Risedro_Int	Time in days since ending last prescription for risedronate	
88	Risedro_DurA	Days using risedronate before index date	
89	AlendroAlendro_Colec_Int	Time in days since ending last prescription for alendronate or alendronate + cholecalciferol	
90	AlendroAlendro_Colec_DurA	Days using alendronate or alendronate+cholecalciferol before index date	
91	BIFOS_PA	Type of bisphosphonate in most recent prescription	
92	BIFOS_Fec	Date of most recent prescription for bisphosphonate	
93	BIFOS_Int	Time in days since ending last prescription for bisphosphonates	
94	BIFOS_DurC	Days using bisphosphonates in the last prescription period before index date	
95	BIFOS_DurA	Days using bisphosphonate before index date	
96	t	Analytic variable	1 – case; 2 – control

97	calyr	Calendar year	
98	bifos_t	Current, recent, no use of bisphosphonate	0 – never user; 1 – use >6 months before index date; 2 – use 1-6 months before index date; 3 – current use or <1 month before index date
99	alendro_t	Current, recent, no use of alendronate	
100	etidron_t	Current, recent, no use of etidronate	
101	ibandro_t	Current, recent, no use of ibandronate	
102	risedro_t	Current, recent, no use of risedronate	
103	bifos_e	Ever use any bisphosphonate	
104	alendro_e	Ever use alendronate	1 – Yes, 0 – No
105	etidron_e	Ever use etidronate	1 – Yes, 0 – No
106	ibandro_e	Ever use ibandronate	1 – Yes, 0 – No
107	risedro_e	Ever use risedronate	
108	bifos_cum	Categories of bisphosphonate cumulative use	0 – never user; 1 - <1 year; 2 – 1-<3 years; 3 – 3 or more years
109	alendro_cum	Categories of alendronate cumulative use	
110	etidron_cum	Categories of etidronate cumulative use	
111	ibandro_cum	Categories of ibandronate cumulative use	
112	risedro_cum	Categories of risedronate cumulative use	
113	bifos_cum3	Categories of bisphosphonate cumulative use	

11 4	alendro_cum3	Categories of alendronate cumulative use	– 30 days-<1 year; 3 – 1-<3 years; 3 – 4 or more years
11 5	etidron_cum3	Categories of etidronate cumulative use	
11 6	ibandro_cum3	Categories of ibandronate cumulative use	
11 7	risedro_cum3	Categories of risedronate cumulative use	
11 8	bifos_cum100	Categories of bisphosphonate cumulative use	0 – never user; 1 - <100 days; 2 – 100 days-<1 year; 3 – 1-<3 years; 4 - 3 or more years
11 9	alendro_cum100	Categories of alendronate cumulative use	
12 0	etidron_cum100	Categories of etidronate cumulative use	
12 1	ibandro_cum100	Categories of ibandronate cumulative use	
12 2	risedro_cum100	Categories of risedronate cumulative use	
12 3	i	Analytical variable (ignore)	
12 4	tfirstbp	Time since first bisphosphonate use before index date	
12 5	bifos_cummed	Median of bisphosphonate use, days, for bifos_cum variable category	
12 6	bifos_cummed100	Median of bisphosphonate use, days, for bifos_cum100 category	
12 7	b_tim_cum	Variable combining categories of bifos_t and bifos_cum	
12 8	bf_int_dur	Variable combining categories of bifos_int and bifos_dura	
12 9	bf_int_dur2	Variable combining categories of bifos_int and bifos_dura (fewer levels)	

13 0	bf_int_dur_	Variable combining categories of bifos_int and bifos_dura, using never users as reference	
13 1	bf_int_dur2_	Variable combining categories of bifos_int and bifos_dura (fewer categories), using never users as reference	
13 2	bifos_t_	Current, recent, no use of bisphosphonate	0 – Never use, 1 – use >1 month before index date. 2 – current use or <1 month before index date
13 3	bptype_	Intermediate variable to create <i>bptype</i>	
13 4	bptype	Bisphosphonate use	1 – alendronate only; 2 – risedronate only; 3 – etidronate only; 4 – ibandronate only; 5 - switcher
13 5	bptype_t	Variable combining bptype with never/recent/current use of each bisphosphonate	
13 6	tfirstbpc	Time since first bisphosphonate use, categorical	0 – Never use; 1 - <1 year; 2 – 1-<3 years; 3 – 3+ years
13 7	reflux2	Recent use of PPIs or H2 antagonists	Recent defined as 30 days or less before index date
13 8	nsaid2	Recent use of NSAIDs	
13 9	alzhe2	Recent use of Alzheimer/dementia drug	
14 0	anxyol2	Recent use of anxiolytic	

14 1	antiarrh2	Recent use of anti-arrhythmic
14 2	antidep2	Recent use of antidepressant
14 3	antihyp2	Recent use of antihypertensive
14 4	antipd2	Recent use of antiparkinsonian
14 5	antithr2	Recent use of antithrombotic
14 6	ara2	Recent use of angiotensin receptor blocker
14 7	betab2	Recent use of beta-blocker
14 8	ccb2	Recent use of calcium channel blocker
14 9	cortico2	Recent use of corticosteroids
15 0	diuret2	Recent use of diuretics
15 1	hypnot2	Recent use of sedatives
15 2	ppi2	Recent use of PPI
15 3	acei2	Recent use of ACE inhibitor
15 4	sri2	Recent use of serotonin receptor inhibitor
15 5	nitrat2	Recent use of nitrates

156	otherhyp2	Recent use of other antihypertensive	
157	ralox2	Recent use of raloxifene	
158	hrt2	Recent use of hormone replacement therapy	
159	tyazol2	Recent use of thiazolidinediones	
160	ppicum	Cumulative use of PPI	0 – No use; 1 - <1 year; 2 – 1+ years
161	corticocum	Cumulative use of corticosteroids	
162	f_hmano_var2	Hand fracture	History of a specific condition before first bisphosphonate use for ever users or before index date for never users (0 – No, 1 – Yes)
163	f_cub_rad_var2	Forearm fracture	
164	f_tib_per_var2	Tibia or fibula fracture	
165	frac_prev_var2	Any previous fracture	
166	hiperpara_var2	Hyperparathyroidism	
167	infec_al_var2	Bone infection	
168	i_renal_var2	Renal insufficiency	
169	malab_var2	Malabsorption	
170	acv_var2	Stroke	

17 1	alzhem_var2	Dementia	
17 2	anom_al_var2	Birth bone defect	
17 3	artrit_var2	Rheumatoid arthritis	
17 4	cush_var2	Cushing's disease	
17 5	diab_var2	Diabetes	
17 6	epilep_var2	Epilepsy	
17 7	parkin_var2	Parkinson disease	
17 8	tiroid_var2	Thyroid disease	
17 9	tuberc_var2	Tuberculosis	
18 0	time_enr	Time since enrolment, days	
18 1	smk	Smoking status (never, former, current)	0 – no smoker, 1 – past smoker, 2 – current smoker, 3 – missing
18 2	smk2	Smoking status (current, non-current)	0 – non-current smoker, 1 – current smoker, 9 – missing
18 3	bmi	Body mass index, categorical	0 – 20 to 25, 1 - <20, 2 – 25 to 30, 3 – 30 or more, 4 -

			missing
18 4	alcohol	Alcoholism	1 – yes, 0 – no

Anexo III. Autorización del CEIC



28 MAYO 2009

SALIDA N.º.....99.....

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Olga Díaz de Rada Pardo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA:

Que en la sesión celebrada el día 27 de mayo de 2009, el Comité evaluó los aspectos éticos del **Proyecto 24/09**, a realizar en **Atención primaria de Navarra**, presentado por **D. Juan Erviti López** como investigador principal, titulado:

“Estudio de casos y controles anidado en una cohorte sobre la efectividad de los bifosfonatos orales en la prevención primaria de fracturas de cadera en mujeres mayores de 65 años.”

Se dictó **informe favorable** para la realización de dicho proyecto al haberse comprobado:

- Los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- La adecuación de los procedimientos establecidos para mantener la confidencialidad.

Y para que así conste, expide el presente certificado en Pamplona, a veintiocho de mayo de dos mil nueve.

Fdo.:



Gobierno de Navarra
Departamento de Salud

Comité Ético de
Investigación Clínica

Anexo IV Notificación finalización beca



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III

Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa

Seguimiento



DIRECTOR/GERENTE
FUNDACIÓN MIGUEL SERVET
IRUNLARREA, 3
31008-PAMPLONA

Madrid, 15 de Septiembre de 2014

Ref.: MB/MJT/chr

Expte: TRA-071

Investigador Principal: Juan Erviti

Título: "Estudio de casos y controles anidado en una cohorte sobre la efectividad de los bifosfonatos orales en la prevención primaria de fracturas de cadera en mujeres mayores de 65 años"

Recibida la memoria económica final del proyecto de investigación de referencia, le comunicamos que, una vez finalizadas las actuaciones de comprobación de la misma llevadas a cabo por esta Subdirección General, y no habiendo fondos a devolver, se considera conforme a lo establecido en la normativa reguladora de estas ayudas, por lo que se procederá al cierre económico de dicho expediente, aunque les recordamos que está sujeto a la posible revisión de los órganos encargados del control financiero de subvenciones.

Todo ello sin perjuicio del resultado de la evaluación científica que le corresponda.

Le agradecería que hiciese llegar esta información al investigador principal del proyecto.



Margarita Blázquez Herranz

SUBDIRECTORA GENERAL DE REDES Y CENTROS DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA

Resolución de 29 de octubre de 2012, de la Secretaría general de Sanidad y Consumo, por la que se publica acuerdo de la encomienda de gestión al Instituto de Salud Carlos III (BOE 23-11)

rdelarosa@isciii.es