



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

*Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Anatomía y Embriología Humana
Programa de Doctorado 3139 Medicina*

**IMPACTO CLÍNICO Y COSTE-UTILIDAD DEL
TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN
ESPAÑA**

TESIS DOCTORAL

Autora:

Marta Osca Guadalajara

*Médico especialista en
Cirugía Ortopédica y Traumatología*

Directores:

**David Vivas Consuelo
Luis Aparicio Bellver**

Octubre 2020



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

D. David Vivas Consuelo, Profesor Titular del Departamento de Economía y Ciencias Sociales de la Universitat Politècnica de València.

D. Luis Aparicio Bellver, Profesor Titular del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

Certifican que la **Tesis Doctoral** titulada “*Impacto clínico y coste-utilidad del tratamiento de la osteoporosis en España*”, ha sido realizada bajo su dirección por **D^a. Marta Osca Guadalajara**, y están conformes para su presentación en el programa de Doctorado de Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado.

En Valencia, a 22 de Octubre de 2020.

DAVID JOSE JUAN | Firmado digitalmente por DAVID
JOSE JUAN|VIVAS|CONSUELO
VIVAS|CONSUELO | Fecha: 2020.10.22 12:23:01 +02'00'

Fdo: D. DAVID VIVAS CONSUELO
Directo de la Tesis

Fdo: D. LUIS APARICIO BELLVER
Director de la Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi director D. David Vivas Consuelo, por ayudarme a diseñar, desarrollar y elaborar esta Tesis Doctoral.

Al profesor y codirector D. Luis Aparicio Bellver por su colaboración y ayuda para poder presentar este proyecto en la Universidad de Valencia.

A la Dra. Rosario Escartín Martínez, por ser el impulso y la iniciativa de este plan de investigación, que empezó como un trabajo pequeño y con su apoyo se ha convertido en una parte de esta Tesis Doctoral.

A mis compañeros y amigos del Hospital Obispo Polanco (Teruel), en especial, a Ángel, Javi y María, por los años de trabajo juntos que me empujaron a elaborar esta Tesis Doctoral.

A Javier y Silvia, por su ayuda en el diseño y proyección del modelo coste-utilidad.

A mis amigos, por el cariño que nos une y por la perseverancia de querer ver terminado este trabajo.

A mi familia y marido, por apoyarme y animarme en este proyecto, así como en muchas otras cosas a lo largo de mi vida, y, sobre todo, por hacerme feliz.

INDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	1
I.1 Entorno poblacional	2
I.1.1 Envejecimiento poblacional	2
I.1.2 Fragilidad en el envejecimiento	4
I.1.3 Alteración musculoesquelética	7
I.2 Introducción a la osteoporosis	7
I.2.1 Definición y clasificación	7
I.2.2 Clínica y tratamiento	9
I.3 Justificación y estructura de la tesis doctoral	13
I.4 Hipótesis y objetivos	15
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA Y DEFINICIÓN DE LA MUESTRA ANALIZADA	16
II.1 Introducción	17
II.2 Estudio clínico y de calidad de vida en pacientes tratados con teriparatida	17
II.2.1 Teriparatida	17
II.2.2 Diseño del estudio	19
II.2.3 Criterios de inclusión	19
II.2.4 Criterios de exclusión	20
II.2.5 Variables a estudio	20
II.2.6 Plan de análisis	23
II.3 Modelo coste-utilidad	26
II.3.1 Estructura del modelo	26
II.3.2 Eficacia y seguridad	29
II.3.3 Incidencia de fracturas	29
II.3.4 Mortalidad	31
II.3.5 Costes	33
II.3.6 Utilidades	34

II.3.7 Adherencia y persistencia al tratamiento _____	35
II.3.8 Análisis _____	35
II.4 Programas informáticos utilizados en la recogida y el análisis de datos _____	37
II.5 Aspectos ético-legales _____	38
CAPITULO III. LA OSTEOPOROSIS _____	39
III.1 Factores de riesgo _____	40
III.2 Diagnóstico _____	46
III.3 Estado actual del tratamiento _____	52
III.4 Decisión farmacológica en el tratamiento de la osteoporosis _____	58
CAPÍTULO IV. IMPACTO SANITARIO Y ECONÓMICO DE LA OSTEOPOROSIS _____	63
IV.1 Situación actual de la osteoporosis e impacto sanitario ____	64
IV.1.1 Situación mundial _____	64
IV.1.2 Marco Europeo-España _____	70
IV.2 Consecuencias económicas en la Salud Pública _____	75
CAPÍTULO V. RESULTADOS _____	79
V.1 Introducción _____	80
V.2 Estudio clínico _____	80
V.2.1 Descripción de la muestra inicial _____	80
V.2.2 Análisis de dolor, calidad de vida y aparición de fracturas tras el tratamiento en la muestra analizada _____	85
V.2.3 Análisis de regresión lineal y logística _____	93
V.2.4 Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier _____	100
V.3 Modelo coste-utilidad _____	104

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN	114
VI.1 Muestra estudiada	115
VI.2 Dolor y calidad de vida (trabajos realizados con teriparatida y comparación con otros estudios de otros fármacos)	117
VI.3 Densidad mineral ósea y fracturas. Duración y adherencia	120
VI.4 Otros fármacos	124
VI.5 Coste-utilidad	127
VI.6 Limitaciones	134
CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES	137
REFERENCIAS	141
ANEXOS	168

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>
ALAFOS	<i>The Asia and Latin American Fracture Observational Study</i>
AVAC o QALY	Año de vida ajustado por calidad o <i>Quality Adjusted Life Year</i>
AVAD o DALY	Año de vida ajustado por discapacidad o <i>Disability Adjusted Life Year</i>
CCAA	Comunidades autónomas
DANCE	<i>Direct Assessment of NonVertebral Fractures in Community Experience</i>
DE	Desviación estándar
DMO	Densidad mineral ósea
DO	Densitometría ósea
DXA	Técnica de absorciometría por rayos X de doble energía
EE.UU.	Estados Unidos de América
EFOS	<i>European Forsteo Observational Study</i>
EVA	Escala visual analógica del dolor
EVAPREV	Valor de EVA previo al tratamiento con TPTD
ExFOS	<i>Extended Forsteo Observational Study</i>
FDA	Agencia estadounidense de medicamentos
FLS	<i>Fracture Liason Services</i>
FPT	<i>Fracture Prevention Trial</i>
FxNV	Fractura no vertebral
FxV	Fractura vertebral
ICE	Índice de Charlson
IMC	Índice de Masa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IOF	Fundación Internacional de Osteoporosis
ISSO	<i>The Italian Observational Study on Severe Osteoporosis</i>
ISPOR	Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados sanitarios
JFOS	<i>Japan Fracture Observational Study</i>
MAE	Marco asistencial de excelencia
MEVA	Mejora del valor de la EVA
MTS	Mejora del valor de la TS
NICE	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NOF	<i>National Osteoporosis Foundation (EE.UU.)</i>

NOGG	<i>National Osteoporosis Guideline Group</i> (Reino Unido)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odd ratio
PTH	Hormona paratiroidea
PTHrP	Proteína relacionada con la PTH
RCUI	Razón coste-utilidad incremental
SECOT	Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
SECOT-GEIOS	Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis y la Fractura Osteoporótica de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
SEIOMM	Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral
SERM	Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos
TPTD	Teriparatida
TS	Tarifa social
TSPREV	Valor de la TS previo al tratamiento con TPTD
UCF	Unidad de Coordinación de Fractura

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la tasa total de fecundidad (número de hijos nacidos por mujer) en el mundo.....	2
Figura 2. Incremento de la relación de dependencia por edad esperada de 2015 a 2100 por continente	3
Figura 3. Pirámide poblacional por sexos de 1950, 2000 y las esperadas en 2050 y 2100.....	4
Figura 4. Hipótesis de síndrome de fragilidad propuesta por Fried	6
Figura 5. Calidad de vida media pre y post fractura para cadera, muñeca, vertebral, húmero, otras y fracturas múltiples en pacientes con cuidados domiciliarios o institucionalizados, ambas cohortes combinadas.....	11
Figura 6. Visión global de la calidad de vida media pre y post fractura para cadera, muñeca, vertebral, húmero, otras y fracturas múltiples en pacientes con cuidados domiciliarios o institucionalizados, ambas cohortes combinadas	12
Figura 7. Gráfico apilado de incidencias acumuladas de refractura, mortalidad después de una fractura osteoporótica inicial y mortalidad tras refractura: (A) mujeres; (B) hombres.....	12
Figura 8. Esquema de la transición entre los estados del modelo de Markov	28
Figura 9. Imagen del programa TreeAge de un fragmento de la estructura del modelo de Markov diseñado y con datos añadidos para el análisis	37
Figura 10. Densidad mineral ósea según razas en los Estados Unidos de América.....	41
Figura 11. Riesgo dependiente del tiempo de una refractura osteoporótica mayor en mujeres mayores de 75 años	44
Figura 12. Tiempo de aparición de la fractura subsecuente en pacientes con un seguimiento de 5 años.....	45
Figura 13. Ratio de fractura por cada 1000 personas y la relación según los valores de la densitometría	48
Figura 14. Algoritmo terapéutico propuesto por la AAEECC.....	60
Figura 15. Algoritmo terapéutico propuesto por la SEIOMM en 2014.....	61
Figura 16. Algoritmo terapéutico propuesto por la SECOT en 2016 para mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica	62
Figura 17. Algoritmo terapéutico propuesto por la SECOT en 2016 para hombres con alto riesgo de fractura osteoporótica	62
Figura 18. Ratio de fractura de cadera por cada 100.000 personas/año según sexo	65

Figura 19. Fractura de cadera en mujeres y hombres en diferentes países del mundo categorizada por riesgo	67
Figura 20. Probabilidad en 10 años de fractura osteoporótica en hombres mayores de 65 años con una fractura por fragilidad previa (sin otros antecedentes de riesgo) y con un umbral de osteoporosis definido por T-score >2,5 DE	68
Figura 21. Probabilidad en 10 años de fractura osteoporótica en mujeres mayores de 65 años con una fractura por fragilidad previa (sin otros antecedentes de riesgo) y con un umbral de osteoporosis definido por T-score >2,5 DE	68
Figura 22. Probabilidad en 10 años de fractura osteoporótica en hombres y mujeres mayores de 65 años con una fractura por fragilidad previa (sin otros antecedentes de riesgo) y con un umbral de osteoporosis definido por T-score >2,5 DE, por países.....	69
Figura 23. Prevalencia según mujeres y hombres de osteoporosis en 5 países de la Unión Europea en 2010.....	70
Figura 24. Incremento poblacional previsto por país de personas mayores de 65 años en la Unión Europea	71
Figura 25. Incidencia anual de fractura de cadera en hombres y mujeres de países seleccionados y estandarizados sobre la población mundial en 2010	72
Figura 26. Impacto en la calidad de vida según AVAD de enfermedades no transmisibles en Europa en 2002.....	73
Figura 27. Impacto en la calidad de vida según AVAD de la osteoporosis y cánceres específicos en Europa en 2002	74
Figura 28. Proporción de AVAC perdidos por incidencia de fractura y fractura previa en la Unión Europea en 2010	74
Figura 29. Proporción de fallecidos según el tipo de fractura osteoporótica en hombres y mujeres, respectivamente, en España en el 2010	75
Figura 30. Porcentaje del coste según el tipo de fractura osteoporótica en España en el 2010	77
Figura 31. Coste medio por paciente para las fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca en el año 2012.....	77
Figura 32. Costes totales directos durante el primer año tras la fractura de cadera por sexo y comunidad autónoma (euros 2012).....	78
Figura 33. Criterios de inicio de tratamiento con TPTD en el estudio	81
Figura 34. Valores de densitometría en columna vertebral, previos al tratamiento con TPTD.....	81
Figura 35. Valores de densitometría en fémur proximal, previos al tratamiento con TPTD.....	82

Figura 36. Proporción y tipo de tratamiento aplicados en los pacientes que recibieron terapia farmacológica para la osteoporosis previa al estudio	82
Figura 37. Valores de la EVA de los pacientes, previos al tratamiento.....	83
Figura 38. Valores de calidad de vida de los pacientes, previos al tratamiento, según el cuestionario EQ-5D	83
Figura 39. Pauta de tratamiento completada	85
Figura 40. Valores de la EVA de los pacientes de los pacientes que completaron el estudio, previos al tratamiento.....	86
Figura 41. Valores de la EVA de los pacientes, posteriores al tratamiento.....	86
Figura 42. Estado de los pacientes de la muestra analizada en el año 2018.....	87
Figura 43. Valores de la EVA posteriores al tratamiento, en 42 de los 46 pacientes supervivientes en 2018.....	87
Figura 44. Valores de calidad de vida de los pacientes, previos al tratamiento.....	88
Figura 45. Valores de calidad de vida de los pacientes, posteriores al tratamiento.....	88
Figura 46. Valoración global del estado de salud EQ-5D por cuartiles, al finalizar el tratamiento	89
Figura 47. Pacientes con fracturas previas al inicio del tratamiento	90
Figura 48. Pacientes con fracturas después del tratamiento	90
Figura 49. Valores de DO en columna y fémur proximal de algunos pacientes, tras el tratamiento con TPTD	91
Figura 50. Tipo de terapia farmacológica posterior al tratamiento con TPTD, para el 62% de los pacientes.....	92
Figura 51. Pacientes con fractura tras el tratamiento, según el análisis de Kaplan Meier.....	101
Figura 52. Pacientes con fractura tras el tratamiento, estratificando por fractura previa, según el análisis de Kaplan Meier	102
Figura 53. Aparición de fractura tras el tratamiento estratificando por tratamiento osteoporótico previo a la TPTD según el análisis de Kaplan Meier.....	103
Figura 54. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 50 años	105
Figura 55. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 60 años	107
Figura 56. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 70 años	108

Figura 57. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 80 años	109
Figura 58. Plano coste utilidad con extensión del denosumab a 10 años	110
Figura 59. Plano coste utilidad. TPTD administrada al inicio del modelo sin aparición de fractura	112
Figura 60. Árbol de decisión de tratamiento según los resultados de coste-utilidad	113

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cociente de riesgo o Hazard ratio de sufrir cada fractura tras el tratamiento osteoporótico	29
Tabla 2. Incidencia de fracturas osteoporóticas en la población española en 2010 ajustado según el INE.....	30
Tabla 3. Riesgo relativo de sufrir una segunda fractura osteoporótica en función del tipo de fractura previa en pacientes peri/postmenopáusicas	31
Tabla 4. Incidencia de mortalidad por 100.000 habitantes en el primer año después de la fractura ajustado por comorbilidades en España en 2010	32
Tabla 5. Tasa de mortalidad bruta en ambos sexos en España en 2016 según el INE.....	32
Tabla 6. Coste en euros producido por cada tipo de fractura en España en el 2018.....	33
Tabla 7. Coste anual para cada fármaco incluido en el modelo en 2018.....	34
Tabla 8. Utilidad a los 12 meses después de cada tipo de fractura	35
Tabla 9. Herramientas de predicción de riesgo de osteoporosis y los factores recogidos en ellas	50
Tabla 10. Fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis ..	54
Tabla 11. Proyecciones demográficas según diferentes regiones del mundo.....	64
Tabla 12. Características de la muestra inicial de pacientes objeto de estudio	84
Tabla 13. Resultados del análisis de regresión lineal para la EVA....	94
Tabla 14. Resultados del análisis de regresión lineal para la TS.....	96
Tabla 15. Resultados de análisis de regresión logística del dolor	99
Tabla 16. Resultados de análisis de regresión logística de la fractura posterior	100
Tabla 17. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 50 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas.....	105
Tabla 18. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 60 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas.....	106
Tabla 19. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 70 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas.....	107

Tabla 20. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 80 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas.....	108
Tabla 21. Análisis coste-utilidad. Extensión del denosumab a 10 años de tratamiento	110
Tabla 22. Análisis coste-utilidad. TPTD administrada al inicio del modelo.....	111

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

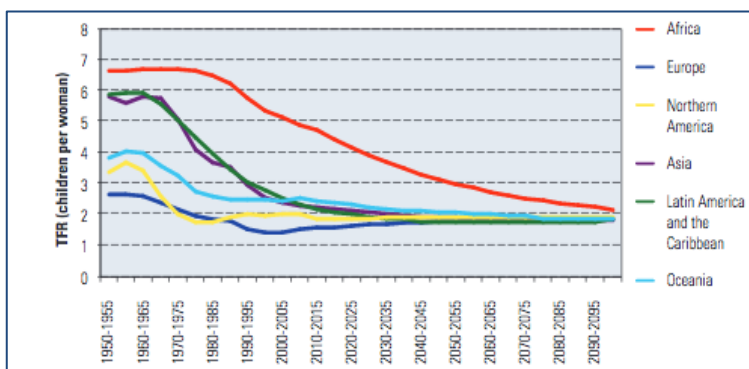
I.1 Entorno poblacional

I.1.1 Envejecimiento poblacional

El crecimiento poblacional a nivel mundial es una realidad evidente. Desde 1990 hasta el año 2016, se ha incrementado la población en nuestro planeta en dos billones de personas más. A pesar de la disminución de la natalidad en los países más desarrollados, se espera que la población siga en crecimiento, aumentando de 7,3 billones en 2015, a 8,5 billones en 2030, 9,7 billones en 2050 y 11,2 billones en 2100, según la proyección media realizada (1).

En los últimos años, la fecundidad ha disminuido en la mayor parte del mundo (Figura 1). En los próximos, se espera un descenso global de la fecundidad reduciéndose de 2,5 hijos por mujer en 2010-2015 a 2,25 en 2045-2050 y 2,0 en 2095-2100, según la variación media estimada (1).

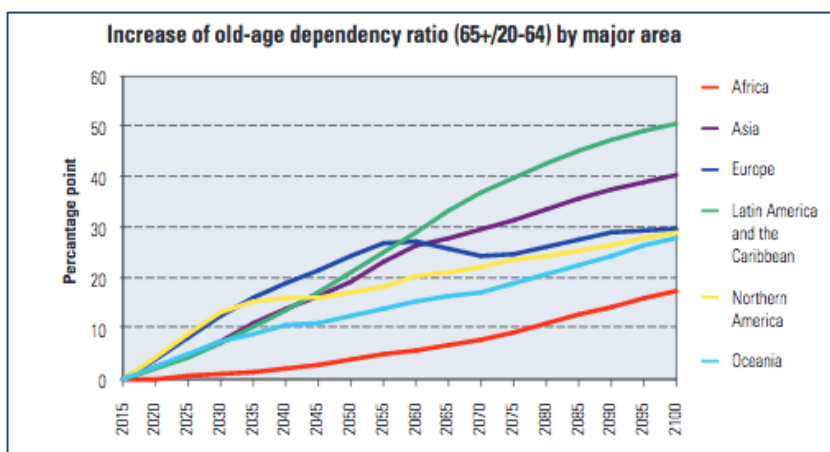
Figura 1. Evolución de la tasa total de fecundidad (número de hijos nacidos por mujer) en el mundo



Fuente: “United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division (2011) World Population Prospects test. Data accessed November, 2011”. “<http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/p2k0data.asp>. (1)”

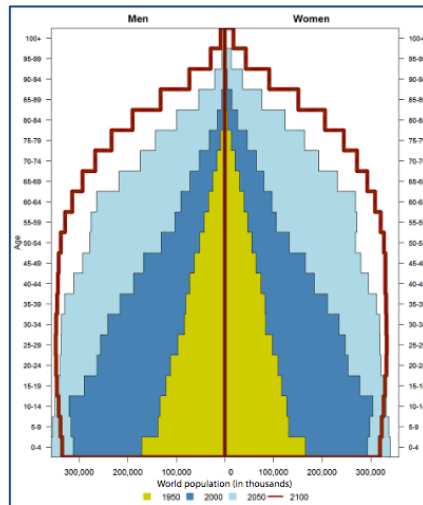
La desaceleración del crecimiento poblacional provocado por la disminución de la fecundidad está asociada con el envejecimiento de la sociedad. Con el avance de los recursos sanitarios y la ciencia, las poblaciones de los diferentes continentes están prolongando su supervivencia, incrementando la esperanza de vida y, por tanto, envejeciendo la población. De hecho, desde el año 2000, el aumento medio de esperanza de vida global supera el promedio general alcanzado por los países en el último siglo (2). En el año 2015, los niños menores de 15 años doblegaban en número a las personas mayores de 60; sin embargo, para el año 2150 se espera un balance similar entre ambos grupos (Figura 2), cambiando así la forma de la pirámide poblacional (Figura 3).

Figura 2. Incremento de la relación de dependencia por edad esperada de 2015 a 2100 por continente



Fuente: "United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division (2011) World Population Prospects test. Data accessed November, 2011".
<http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/p2k0data.asp>. (1)"

Figura 3. Pirámide poblacional por sexos de 1950, 2000 y las esperadas en 2050 y 2100



Fuente: "United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division (2011) World Population Prospects test. Data accessed November, 2011".
"http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/p2k0data.asp. (1)"

I.1.2 Fragilidad en el envejecimiento

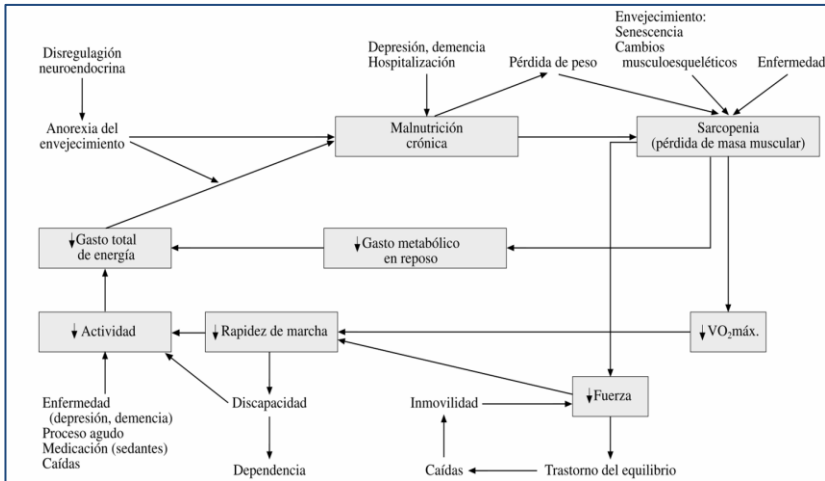
Con el envejecimiento se produce un desgaste fisiológico progresivo del cuerpo que ocasiona una disminución de la función de los órganos y sistemas, aumentando el riesgo de provocar una alteración que desencadene una enfermedad. Es habitual que los ancianos presenten patologías crónicas frecuentes como la hipertensión, diabetes, cataratas, pérdida de memoria, así como alteración en el sistema musculoesquelético. Ésta se debe a una reducción del tamaño de las fibras musculares, especialmente las de tipo II, que provoca una pérdida de la masa muscular y, por tanto, de la fuerza. Esta pérdida desencadena una menor actividad física, que continúa incentivando la pérdida de masa muscular, aumentando el riesgo de presentar caídas, además de mermar la autonomía funcional, alterándose la calidad de vida de la persona (3).

Aunque no hay una definición aceptada de "fragilidad" en la práctica médica, se suele definir como la dificultad que sufre el paciente geriátrico para llevar a cabo sus actividades cotidianas (4). Algunos autores como *Rockwood* (5) utilizan este término desde una perspectiva

de pérdida de autonomía física. Otros, como *Bortz* (6) proponen su utilización con un enfoque más generalizado, incluyendo la alteración no solo del sistema musculoesquelético sino también cardiovascular, metabólico e inmunológico que provoca una fatiga del cuerpo y mayor vulnerabilidad ante hechos desfavorables que conllevan a una discapacidad y dependencia (7). Realmente, esto se traduce en un desgaste generalizado de la calidad de vida del paciente. Una perspectiva más actual es definir la fragilidad como un *síndrome* relacionado con la edad debido a diferentes causas y factores que afectan de manera negativa a la homeostasis del individuo (8). *Bortz* además añadía que la fragilidad es un proceso distinguible del envejecimiento, siendo susceptible de intervención activa (4).

Al igual que otras enfermedades, se ha intentado clasificar la fragilidad según 3 dimensiones con objetivos terapéuticos diferentes. En primer lugar, se diferenciaría un *estado pre-enfermedad* subsidiario de una *prevención primaria* todavía por determinar. Se sabe que algunos marcadores de inflamación (citoquinas, reactantes de fase agudas), proteínas, colesterol, así como algunas hormonas, presentan alteraciones del rango de la normalidad en estados de fragilidad. Sin embargo, no se conoce con certeza la relación exacta de la fragilidad con los marcadores biológicos, siendo una línea de futura investigación. En segundo lugar, la aparición de fragilidad como *síndrome clínico* pudiendo realizar una *prevención secundaria*. *Ferruci et al* (9) revisaron diferentes propuestas de varios estudios y concluyeron que el síndrome fragilidad incluye una pérdida de la masa muscular y ósea, reducción de la movilidad y deambulación, así como de la resistencia, produciendo una sensación de debilidad y cansancio. *Fried et al* (10) propusieron una hipótesis reflejada en la Figura 4 (traducida al español por el trabajo de *Cortés et al* (4)) sobre la aparición de síndrome de fragilidad la cual ha sido testada por la cohorte del “Cardiovascular Health Study” (10) y por la cohorte del “Women’s Health and Aging Study” (11).

Figura 4. Hipótesis de síndrome de fragilidad propuesta por Fried



Fuente: "Cortés JJB. Función y fragilidad: ¿qué tenemos que medir? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2006;41(SPEC. ISS. 1):36-42"

La tercera dimensión sería aquel *estado establecido de fragilidad* en el que ya hayan aparecido eventos adversos, tales como caídas, dependencia, delirium, institucionalización, etc. que conllevan a una *prevención terciaria*.

Se han desarrollado una variedad de métodos diagnósticos que consisten en cuestionarios sencillos y reproducibles basados en variables como la edad, la dependencia en actividades de la vida diaria, el estado cognitivo-afectivo y el grado de movilidad física entre otros (4). El objetivo es facilitar a los profesionales sanitarios la detección del paciente frágil, permitiendo intervenir y prevenir en los factores que puedan causar una pérdida en su calidad de vida. A pesar de que el concepto fragilidad como síndrome está aceptado, así como de la multitud de instrumentos diagnósticos disponibles, existe una falta de consenso en la necesidad de realizar un *screening* para la detección de casos, a quién hacerlo y el momento de realizarlo (12). Además, se desconoce el impacto psicológico que puede provocar en los pacientes (12) debido a la connotación negativa del concepto fragilidad. Es por ello, que un *screening* demasiado temprano podría etiquetar a pacientes con edad avanzada cuya edad biológica y su estado clínico no se correspondería con su edad cronológica. De esta idea, surge la necesidad de introducir nuevos términos que se acerquen más al lenguaje y experiencias de las personas mayores (13). En 2015, la

Organización Mundial de la Salud (OMS), introdujo el concepto de “*capacidad intrínseca como el conjunto de las capacidades físicas y mentales de una persona y representa la cantidad de recursos que uno puede aprovechar durante su vida*” (14). Ambos conceptos son complementarios, considerando la fragilidad como un estado de vulnerabilidad debido a la reducción de la capacidad intrínseca del individuo, pudiendo ser reversible (8). Por ello, actualmente, se han propuesto modelos de sistemas sanitarios basados en la integración de servicios multidisciplinares que engloban aspectos cognitivos y sociales, además de los aspectos físicos y comorbilidades de la persona (4,8,15).

I.1.3 Alteración musculoesquelética

Como se ha comentado anteriormente, el término fragilidad no es solamente la alteración física que se produce con la edad, sino que engloba además otra serie de causas que disminuyen la capacidad funcional de la persona.

Se han definido dos patologías para referirse a la alteración musculoesquelética que acontece con el envejecimiento. A pesar de que no existe consenso en los pequeños matices en cuanto a la definición de cada una de ellas, en términos generales, se llama *sarcopenia* a la pérdida de masa y fuerza muscular relacionada con la edad; y *osteoporosis* a la pérdida y alteración de la microarquitectura del hueso.

Este trabajo de tesis doctoral profundiza en el estudio de la *osteoporosis*. En el siguiente apartado, se explica con más detalle esta patología.

I.2 Introducción a la osteoporosis

I.2.1 Definición y clasificación

La osteoporosis es la patología ósea metabólica más común en los humanos. Desde la Conferencia Internacional de consenso de Hong-Kong en 1993 y la de Ámsterdam en 1996, se define la *osteoporosis* como “*una afectación difusa del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y alteraciones microestructurales del tejido óseo que conllevan a una fragilidad ósea, disminuyendo así su resistencia frente a traumatismos y provocando un incremento del riesgo de fracturas*”

(16,17). En 1994, la OMS definió la *osteoporosis* como “*aquella densidad mineral ósea (DMO) que presentaba un individuo siendo inferior a la media adulta joven en dos desviaciones y media estándar (-2,5 DE)*”. Esta definición meramente cuantitativa contrastaba con la realizada en la Conferencia Internacional, con un enfoque tanto cuantitativo como cualitativo del hueso.

La Medicina intenta clasificar las enfermedades con el fin de comprenderlas; sin embargo, muchas veces no se alcanza una clasificación concreta debido a la complejidad de la patología, como es el caso de la osteoporosis. En consecuencia, esta enfermedad se ha clasificado de varias maneras según criterios diferentes: “*descripción anatómica (localizada o generalizada), edad de inicio (juvenil, del adulto, posmenopáusica, senil) y etiología (primaria, secundaria)*”. Debido a las implicaciones diagnósticas y terapéuticas, se suele distinguir entre osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria, siendo esta última la causada por enfermedades fundamentalmente endocrinológicas, metabólicas, tóxicas o genéticas.

Tradicionalmente, la osteoporosis primaria se ha dividido en dos tipos: tipo I o posmenopáusica, más frecuente en mujeres entre los 50-70 años; y tipo II o senil, aquella que aparece a partir de los 70 años (18). El hueso es un tejido vivo que se encuentra continuamente en proceso de cambio (reabsorción y formación) a lo largo de nuestra vida. Varios estudios (19–23) han demostrado que los estrógenos juegan un papel importante en este proceso en ambos sexos. Su disminución produce un daño estructural en el hueso causando alteraciones en la microarquitectura ósea (adelgazamiento tanto del hueso cortical como del trabecular), y enlentecimiento de la tasa de remodelación creando un desequilibrio óseo. Aunque esta disminución de estrógenos acontece en ambos sexos, es más acentuada en la mujer tras la menopausia y de una manera más progresiva en el varón con el aumento de la edad.

Todo esto hizo perfilar la definición de osteoporosis, de forma que no se la considere solamente como un problema de pérdida de cantidad ósea, según define la OMS, sino también como un problema de calidad ósea (24). Esto llevó a una nueva definición realizada en el año 2000 en el acuerdo patrocinado por el National Institute of Health (NIH) (25) en la que se volvía a hablar de resistencia ósea, como sucedió en los consensos de 1993 y 1996, integrando en resistencia los conceptos de cantidad y calidad ósea.

Asimismo, estudios basados en criterios densitométricos (26) han observado la presencia de un alto porcentaje de fracturas en pacientes con valores de osteopenia (entre -1 y -2,5DE), es decir superiores a -2,5DE definido por la OMS, poniendo en duda la explicación centrada exclusivamente en criterios de cantidad ósea. Por ello, en 2014 la *National Bone Health Alliance* propuso el diagnóstico de “*osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones mayores de 50 años con fractura de fémur por fragilidad, independientemente de la DMO, y ante otras fracturas de baja energía como la vertebral, el húmero proximal o la pelvis, si se verifica un valor $\leq -1,0$ DE*” (27).

En consecuencia, la distinción entre osteoporosis posmenopáusica y senil se ha dejado de utilizar, considerando la osteoporosis como una enfermedad multifactorial, resultado de la combinación de distintos factores de riesgo.

I.2.2 Clínica y tratamiento

Clínica

La pérdida de masa ósea y el cambio de la microestructura provocada por un desequilibrio en el proceso de remodelación del hueso, conlleva a un incremento de la fragilidad y manifestación de fracturas ante traumatismos de baja energía, o incluso, sin que exista traumatismo. La OMS define las “*fracturas por fragilidad como aquellas que se producen ante fuerzas similares a una caída desde la propia altura o menos*” (28).

Esta debilidad ósea en la mayoría de los casos no muestra sintomatología clara, pasando desapercibida hasta la aparición de la fractura por fragilidad. Es por ello, que se suele denominar a la osteoporosis como una patología silente.

La enfermedad afecta a todos los huesos del cuerpo, aunque las fracturas osteoporóticas por fragilidad suelen ocurrir con más frecuencia en la columna, el fémur proximal, el radio distal y el húmero proximal. También son frecuentes otras localizaciones como las costillas y la pelvis (29). Como consecuencia de la fractura, los pacientes sufren dolor, pérdida de su calidad de vida e incluso la muerte. Existen síntomas relacionados con la pérdida de masa y alteración de la microestructura ósea, sobre todo a nivel vertebral, que

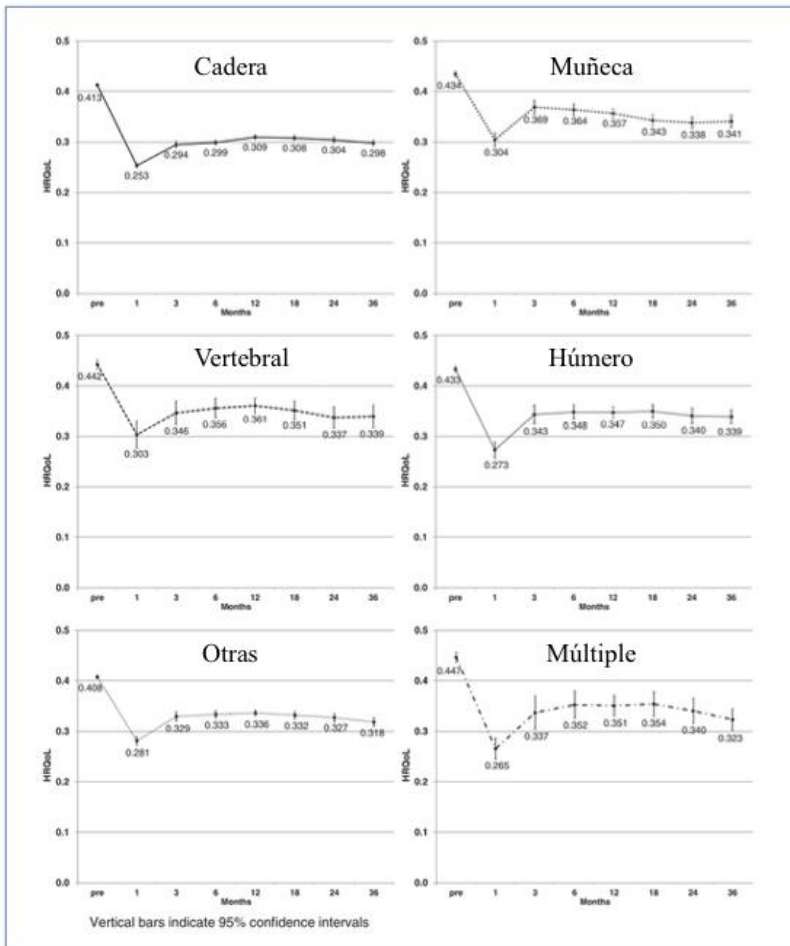
deberían aumentar la sospecha clínica de esta patología. Sin embargo, la mayoría de ellos se atribuyen a la vejez restándoles importancia.

Se produce una disminución de la altura vertebral, mayor en la zona anterior de los cuerpos vertebrales a nivel dorsal y lumbar, provocando un encorvamiento hacia delante del paciente que tracciona la musculatura paravertebral. Este fenómeno junto con las microfracturas asociadas, ocasionan el 95% del dolor crónico de espalda en los ancianos (30).

El dolor de espalda derivado de las fracturas vertebrales (FxV), así como el dolor propio de cada fractura y el tratamiento pertinente de ellas (larga duración de inmovilización, cirugías, tiempo de recuperación...) producen en los pacientes una alteración de su calidad de vida. Cada tipo de fractura tiene un grado de repercusión en el paciente, teniendo como factor común la falta de recuperación completa del estado previo a la fractura (31) (Figuras 5 y 6).

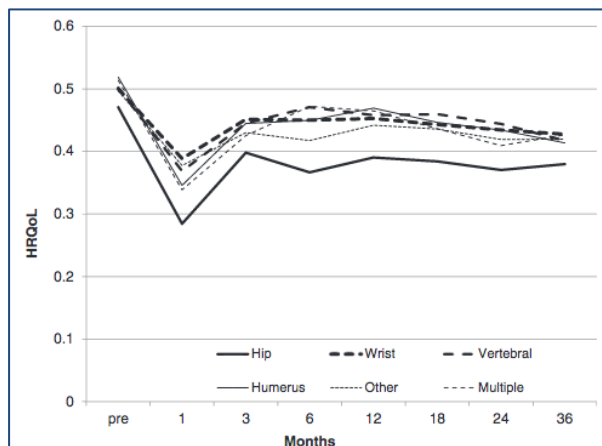
Se sabe que las fracturas osteoporóticas causan mortalidad, en particular, la fractura de fémur proximal y la vertebral. Son fracturas que suelen afectar a pacientes ancianos y frágiles, provocando una agresión corporal, la cual, en un alto porcentaje de casos, precoz o de una manera tardía, provoca la muerte. Sufrir una fractura osteoporótica es uno de los principales riesgos de sufrir otra posterior. Además, recientes trabajos (32–34) han observado que existe un riesgo mayor durante los dos primeros años tras la fractura, definiendo este periodo de tiempo como fractura inminente. De esta manera, el acúmulo de varias fracturas conlleva a una mayor pérdida de calidad de vida, así como un incremento de la mortalidad (35) (Figura 7).

Figura 5. Calidad de vida media pre y post fractura para cadera, muñeca, vertebral, húmero, otras y fracturas múltiples en pacientes con cuidados domiciliarios o institucionalizados, ambas cohortes combinadas



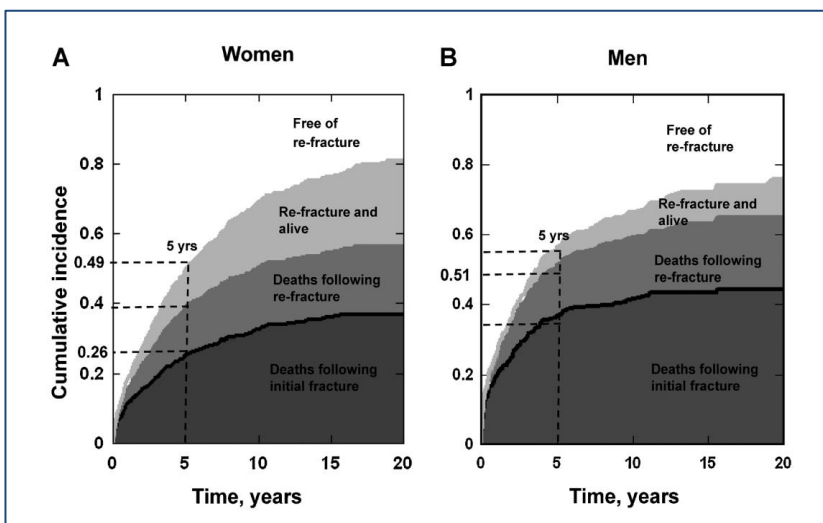
Fuente: "Tarride J-E, Burke N, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, Papaioannou A, et al. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. BMC Geriatr. 2016;16(84)"

Figura 6. Visión global de la calidad de vida media pre y post fractura para cadera, muñeca, vertebral, húmero, otras y fracturas múltiples en pacientes con cuidados domiciliarios o institucionalizados, ambas cohortes combinadas



Fuente: "Tarride J-E, Burke N, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, Papaioannou A, et al. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatr.* 2016;16(84)"

Figura 7. Gráfico apilado de incidencias acumuladas de refractura, mortalidad después de una fractura osteoporótica inicial y mortalidad tras refractura: (A) mujeres; (B) hombres



La altura de cada área sombreada representa la incidencia acumulada de ese resultado específico. El área debajo de la línea inferior en negro representa la población que murió después de la fractura inicial. El área entre las líneas inferior y superior; es decir, las áreas grises claras y oscuras combinadas, representan la población que tuvo una refractura. La altura del área sombreada clara y oscura representa la incidencia acumulada de refractura en un momento dado. El área gris oscuro representa la proporción de aquellos con refractura que murieron. El área sobre el sombreado gris claro representa la proporción de la población viva sin refracturas.

Fuente: "Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V, Eisman J a J, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J bone Miner Res [Internet]*. 2013;28(11):2317–24".
"Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616397>"

Tratamiento

La finalidad del tratamiento de la osteoporosis consiste en disminuir la alteración de la estructura ósea producida por el desequilibrio en el proceso de remodelación del hueso, que conlleva a la fragilidad de éste.

Existen modificaciones en el estilo de vida que previenen la enfermedad, las cuales se detallan más adelante en el *apartado III.3 Estado actual del tratamiento*. Igualmente, existen medidas farmacológicas, que se clasifican según el mecanismo de acción del metabolismo óseo. Principalmente, están los fármacos antirresortivos, aquellos que suprimen la reabsorción ósea; los anabólicos que son formadores de hueso; y los agentes duales, que combinan los efectos antirresortivos y formadores de hueso. En el apartado mencionado anteriormente, se explica con más detalle el tratamiento de la enfermedad.

I.3 Justificación y estructura de la tesis doctoral

Este estudio de Tesis Doctoral surge del trabajo realizado y publicado en La Revista Española de Salud Pública en 2015:

"Osca Guadalajara M, Guadalajara Olmeda N, Escartín Martínez R. Impacto del tratamiento con teriparatida en la calidad de vida de las personas con osteoporosis. Rev Esp Salud Pública. 2015;89:217-227"

Consiste en un estudio observacional prospectivo, sobre una muestra de pacientes diagnosticados de osteoporosis del Sector Sanitario de la Provincia de Teruel. Este grupo de pacientes fue tratado con teriparatida (TPTD), fármaco formador de hueso, con el objetivo

de disminuir las fracturas, el dolor de espalda y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Dados los resultados favorables del trabajo, se decidió ampliar la muestra y analizar los resultados clínicos. Además, como se ha explicado en los apartados anteriores, la osteoporosis es una enfermedad cuya prevalencia se encuentra en aumento y dado que los recursos sanitarios son limitados, se consideró añadir un apartado de estudio de coste-utilidad en este trabajo de Tesis Doctoral. Éste se centra en realizar una evaluación económica utilizando como medida el estado de salud, con el objetivo de valorar la rentabilidad del tratamiento y servir de herramienta para los profesionales sanitarios y gestores de la salud.

Por ello, esta Tesis Doctoral consta de la siguiente estructura.

En el presente capítulo I se expone el entorno poblacional en el que nos encontramos y el que se prevé en un futuro. También se añade una introducción a la enfermedad.

En el capítulo II se explica la metodología del estudio. La primera parte se detalla el estudio clínico, describiendo el tipo de estudio, la muestra, las variables utilizadas y el análisis realizado. En la segunda parte, se desarrolla la estructura del modelo coste-utilidad, la obtención de datos y el análisis.

En el capítulo III se describen los factores de riesgo asociados a la osteoporosis. También, se detalla la dificultad a la que se enfrenta el médico para el diagnóstico y se presentan las medidas no farmacológicas y farmacológicas disponibles para el tratamiento de la enfermedad. Se profundiza en las herramientas de diagnóstico que se utilizan actualmente, las principales guías clínicas que ayudan a los facultativos, así como algoritmos de tratamiento propuestos por distinguidas sociedades médicas que ayudan en la elección del fármaco adecuado para cada paciente.

En el capítulo IV se analiza el impacto clínico a nivel mundial y europeo que produce la enfermedad en los pacientes tras realizar una revisión bibliográfica de trabajos científicos que describen el problema. Igualmente, se estudia el efecto de coste sanitario que ocasiona. De esta manera, se introduce al tema para la comprensión del estudio clínico realizado en 2015 y ampliado en la presente Tesis Doctoral.

En el capítulo V, se exponen los resultados obtenidos del estudio clínico, así como los de la modelización.

Por último, en los capítulos VI y VII se recoge la discusión de los resultados, las limitaciones del estudio y conclusiones de la Tesis Doctoral. Finalmente, se añade la bibliografía estudiada.

I.4 Hipótesis y objetivos

Hipótesis

1. El tratamiento con TPTD reduce el número de fracturas por fragilidad, mejora el dolor y la calidad de vida en pacientes con osteoporosis.
2. El tratamiento farmacológico para la osteoporosis es coste-útil frente a placebo.
3. El tratamiento con TPTD presenta mayor coste-utilidad que el tratamiento con denosumab, alendronato o risedronato.

Objetivos

El objetivo *principal* de la tesis es realizar una valoración del dolor, de la calidad de vida y del riesgo de sufrir una fractura tras recibir tratamiento con TPTD subcutánea en pacientes con osteoporosis y dolor vertebral en España, así como un análisis de su coste-utilidad.

Específicos

1. Conocer el impacto clínico que provoca la osteoporosis en la sociedad, a nivel mundial, europeo y en España.
2. Realizar una revisión bibliográfica sobre la proyección de futuro de la enfermedad y el desarrollo previsible de la misma.
3. Describir los costes sanitarios que ocasiona la osteoporosis según sean directos e indirectos, además del coste farmacológico para su tratamiento y prevención.
4. Analizar y describir las características clínicas de una muestra de pacientes con osteoporosis en nuestro país.
5. Desarrollar un modelo de simulación para el análisis de coste-utilidad del tratamiento de la osteoporosis.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA Y DEFINICIÓN DE LA MUESTRA ANALIZADA

II.1 Introducción

En este capítulo, se desarrolla la metodología en dos secciones. Primero se especifica la ficha técnica del fármaco TPTD, medicamento a investigación en esta Tesis Doctoral, para la comprensión del estudio clínico y su utilización en los pacientes de la muestra. Más adelante, en el *apartado III.3* se describen los diferentes métodos y tipos de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis para una compresión generalizada del mismo.

En la segunda sección, se detallará el modelo analítico de simulación coste-utilidad diseñado para comparar cuatro fármacos habitualmente pautados en el tratamiento de la osteoporosis en nuestro país. Dado que los recursos económico-sanitarios son limitados, esta parte de la Tesis Doctoral surge de la necesidad de conocer cuál de estas terapias tienen un menor coste, simulando las diferentes situaciones clínicas, alternativas de tratamiento y estados de salud que sufriría el paciente en condiciones reales.

II.2 Estudio clínico y de calidad de vida en pacientes tratados con teriparatida

II.2.1 Teriparatida

La teriparatida (TPTD) es un fármaco que estimula la actividad ósea con efectos positivos en su microarquitectura, ya que incrementa su densidad y fuerza. Es un equivalente de la hormona paratiroidea (PTH), formada por la secuencia de aminoácidos 1-34 (porción activa) (36,37).

Estimula la formación de nuevo hueso trabecular y cortical, incrementando la actividad de los “*osteoblastos* (*células que forman hueso*)” sobre los “*osteoclastos* (*células que reabsorben hueso*)” (38). Aumenta el grosor del hueso cortical, el volumen y la conectividad trabecular, contribuyendo a un aumento de la resistencia biomecánica (39–41). También incrementa la DMO mejorando la microarquitectura del hueso (42,43).

La dosis de fármaco recomendada es de 20 µg diarios, administrados por vía subcutánea. La duración inicial indicada del tratamiento fue de 18 meses y, posteriormente, se amplió a una duración de 24 meses dada la seguridad y efectos beneficiosos que demostraron diferentes publicaciones (44,45). Se aprobó su utilización por primera vez en los Estados Unidos (EE.UU.) en el 2002 y en la Unión Europea en 2003.

La TPTD está *indicada* en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un incremento del riesgo de fractura (46). Igualmente se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con una elevación del riesgo de fractura (47). Diferentes estudios realizados en varios países han analizado el efecto de la TPTD en la disminución del riesgo de fracturas y del dolor vertebral en pacientes osteoporóticos, así como en la mejoría de la calidad de vida (48–50).

Las situaciones *contraindicadas* para el inicio del tratamiento con TPTD:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Otras enfermedades óseas metabólicas (incluyendo el hiperparatiroidismo o la enfermedad de Paget) diferentes a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Aumento inexplicado de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes con tumor óseo o metástasis óseas que deben ser excluidos de tratamiento con TPTD debido a la posible aparición de un osteosarcoma (tumor óseo maligno).
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.

La TPTD es un fármaco seguro, por lo que no es necesario controlar los niveles de calcio ni de PTH endógena durante el tratamiento. Además, las reacciones adversas más frecuentes descritas por los pacientes son de carácter leve y suelen ser náuseas, dolor de extremidades, cefalea y mareo.

Existe un programa de asistencia y ayuda al paciente facilitado por la empresa farmacéutica, el cual proporciona las jeringas y explica a los pacientes cómo se administra el fármaco de manera subcutánea. La aplicación diaria junto con el programa de asistencia al paciente, han permitido una gran adherencia al tratamiento con respecto a otros fármacos para la osteoporosis, cuya administración es semanal o mensual (51), si bien es cierto que la administración subcutánea crea una cierta reticencia por parte de algunas personas.

II.2.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo de pacientes tratados con TPTD en la Unidad del dolor y Servicio de Traumatología del Hospital General Obispo Polanco de Teruel (España) desde 2006 a 2018.

II.2.3 Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 50 años que presenten dolor vertebral con una escala visual analógica (EVA) ≥ 3 y una de las siguientes características:

- FxV o ≥ 2 fracturas por fragilidad (FxV, fractura distal del radio, fractura de fémur proximal o fractura de húmero proximal).
- Densitometría ósea (DO) significativa de osteoporosis (T- score $\leq - 2,5$ DE en columna o cadera).
- Signos radiológicos (radiografía o resonancia magnética nuclear o tomografía axial computarizada) de disminución de la DMO (hipertransparencia ósea, disminución de altura de los cuerpos vertebrales según Genant (52)).
- Con factores de riesgo de osteoporosis:
 - a) Antecedentes familiares de fractura por fragilidad.
 - b) Índice de masa corporal (IMC) < 19 kg/m².
 - c) Alteraciones endocrinas: diabetes, menopausia precoz primaria o secundaria (ooforectomía bilateral u otras causas), hipertiroidismo.
 - d) Alteraciones gastrointestinales.
 - e) Reumatológicas: artritis reumatoide, artritis psoriásica.
 - f) Respiratorias: fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- g) Neurológicas: enfermedad de Parkinson, tratamiento con anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptación de serotonina.
- h) Renales: enfermedad renal crónica.
- i) Tratamiento corticoideo.

La dosis del fármaco prescrita fue de 20 µg diarios por vía subcutánea, durante 18 o 24 meses. Debido a la recomendación inicial de 18 meses, los primeros pacientes del estudio completaron esta pauta. Posteriormente se prescribió la administración de 24 meses tras conocerse la seguridad de la nueva pauta del fármaco durante el periodo de nuestro estudio (44,45).

II.2.4 Criterios de exclusión

Se consideran los siguientes criterios de exclusión de pacientes:

- Los tratados sin cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente.
- Pacientes con contraindicación de prescripción de la TPTD.
- Aquellos tratados pero que voluntariamente no quisieron participar.

II.2.5 Variables a estudio

Las variables utilizadas para la descripción y análisis de la muestra se clasifican en variables *socio-demográficas*, *clínicas*, de *calidad de vida* y *asistenciales*.

Las variables *socio-demográficas* son la edad, variable cuantitativa continua, y el género, variable cualitativa dicotómica.

Las variables *clínicas* recogidas de la muestra son las siguientes: para expresar las comorbilidades de la muestra se ha utilizado el Índice de Comorbilidad Charlson (ICE), un sistema de evaluación de la esperanza de vida en 10 años, dependiente de la edad y las comorbilidades del paciente (basado en 19 ítems). Los valores aportados por el ICE se clasifican en una variable cualitativa ordinal: de “0-1 puntos en ausencia o leve comorbilidad”, “2 puntos significan comorbilidad baja”, y “más de 3 puntos se consideran alta comorbilidad”. Además, nos muestra el porcentaje estimado de

supervivencia a los 10 años (variable cuantitativa continua). Se ha recogido también la variable fallecimiento, desde que entran en el estudio hasta el 2018, considerándola una variable dicotómica (sí/no), y en caso afirmativo, se añade la fecha de muerte.

Se ha recogido la variable criterios de inclusión, cualitativa nominal, que describe las diferentes características descritas anteriormente en el apartado II.2.2 (DO, FxV, >2 fracturas por fragilidad, pruebas de imagen y DO + 1 fractura por fragilidad), por las cuales, añadidas al criterio dolor, el paciente comenzó tratamiento con TPTD. Además, se reúne si el paciente fue estudiado con DO, variable cualitativa dicotómica, y los valores de DMO aportados por la DO que presentan los pacientes antes y después del tratamiento, y según la localización en columna y fémur, DMO previa (columna/fémur) y DMO posterior (columna/fémur), variables cuantitativas continuas. También se ha recogido la variable tratamiento farmacológico osteoporótico previo a la TPTD, clasificándolo en una variable cualitativa dicotómica (sí/no) y categorizándolo en otra variable cualitativa nominal según el tratamiento previamente pautado (calcio y vitamina D/ bifosfonato/ calcitonina/ ranelato de estroncio/ raloxifeno/ varios antirresortivos/ denosumab).

Debido a que durante el estudio se cambió la normativa de seguridad de la ficha técnica del fármaco, se ha recogido también la variable duración del tratamiento, cualitativa dicotómica, según los valores de 18 o 24 meses, descartando aquellos pacientes que hubieran tomado el fármaco con otra duración.

Para lograr los objetivos del estudio sobre dolor y fracturas, se han recogido diferentes variables. Para la valoración del dolor de los pacientes, se ha utilizado la EVA basada en una escala de 0 (no dolor) a 10 (máximo dolor percibido), variable cuantitativa continua, registrándose los valores de la EVA en cada uno de los pacientes, en las fases previa (EVA previo) y posterior (EVA posterior) a la toma del fármaco. Estos valores se clasifican de “0-3 como dolor leve, de >3-6 dolor moderado y de 7-10 dolor fuerte”. Asimismo, se han creado las variables cualitativas dicotómicas (sí/no) de mejoría del dolor (MEVA), probabilidad de mejora en 2 puntos (MEVA 2), probabilidad de mejora en 3 puntos (MEVA 3) y probabilidad de mejora en 4 puntos (MEVA 4). También se recoge el valor de la EVA, de los pacientes que completaron el estudio y sobrevivieron hasta el 2018, variable cuantitativa continua.

Según la historia clínica del paciente, se registra si ha presentado alguna fractura por fragilidad previa al tratamiento, durante el tratamiento, y posterior al tratamiento, variables cualitativas dicotómicas. En el caso de que presentaran fractura, se ha categorizado el tipo de fractura (vertebral, fémur proximal, húmero proximal, radio distal y otras fracturas), variable cualitativa nominal.

Tras el tratamiento con TPTD, existe la posibilidad de continuar con terapia farmacológica para la osteoporosis, por ello se ha incluido la variable tratamiento posterior, cualitativa dicotómica, dato que nos sirve para valorar cómo se está tratando la enfermedad, y se reúne también el tipo de terapia farmacológica con la que se continúa (calcio y vitamina D/ denosumab/ bifosfonato/ bifosfonato + denosumab). Se considera que las terapias con antirresortivos van todas acompañadas del tratamiento con calcio y vitamina D.

Para la medición de la *calidad de vida relacionada con la salud*, se ha utilizado el cuestionario Euroqol EQ-5D 5L, ya que es sencillo y rápido para la obtención de datos. Además, está muy extendido su empleo en la asignación de recursos sanitarios. Con el EQ-5D el paciente valora su estado de salud, inicialmente en niveles de gravedad por dimensiones (*sistema descriptivo*) a través de un cuestionario; posteriormente, con una escala visual valorando su estado de salud global actual, variable cuantitativa añadida en nuestro estudio; por último, se obtiene para cada paciente el índice de valores sociales (tarifa social; TS) que se extrae para cada estado de salud creado por dicho cuestionario.

El *sistema descriptivo* consta de cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una de las cuales se divide en tres niveles de gravedad (ausencia de problemas, algunos problemas o moderados y problemas graves). Después, se codifica los niveles de gravedad para la extracción del valor de la TS y se utiliza el algoritmo de cálculo del Reino Unido, cuyos coeficientes fueron adaptados para el cálculo de la TS en España, lo que permite realizar comparaciones entre diferentes países (53). Los valores de TS oscilan entre “1 (*mejor estado de salud*) y 0 (*la muerte*), aunque existen valores negativos que se categorizan como peores que la muerte”. Las variables utilizadas para el estudio de calidad de vida son la TS previa y posterior al tratamiento con TPTD, cuantitativas continuas. Asimismo, al igual que en el dolor, se recoge

la variable mejora de TS (MTS), cuantitativa continua. Se añade la variable de mejora subjetiva de la calidad de vida percibida por el paciente tras finalizar el tratamiento, variable cualitativa dicotómica (sí/no).

Como variable *asistencial*, se ha valorado si tras el tratamiento los pacientes han sido dados de alta de las consultas externas de la Unidad del Dolor o si permanecen, variable cualitativa dicotómica; en caso de continuar, se ha registrado el motivo (dolor de espalda/ otro motivo), variable cualitativa dicotómica.

II.2.6 Plan de análisis

Descriptivo

- Determinar las variables socio-demográficas junto con las características de comorbilidades (ICE) y supervivencia de la muestra a los 10 años después del tratamiento.
- Describir los criterios de inclusión por los cuales los pacientes de la muestra iniciaron tratamiento con TPTD.
- Describir los valores de la DO en columna y fémur previo al tratamiento en aquellos pacientes a los que se solicitó dicha prueba.
- Conocer la cantidad de pacientes que había recibido tratamiento para la osteoporosis previamente al estudio y tipo de tratamiento.
- Determinar el dolor que tenían los pacientes antes y después del tratamiento, mediante valores de la EVA.
- Describir la calidad de vida de los pacientes, previa y posterior al tratamiento, mediante los valores de TS calculados del cuestionario EQ-5D.
- Detallar el número de pacientes que completaron el estudio y la duración del tratamiento, así como el motivo de cese de los que no lo terminaron.
- Conocer el número de pacientes que habían sufrido una fractura previa al tratamiento, durante y posterior al mismo, hasta la finalización del estudio. Además, describir el tipo de fractura sufrida en dicho momento.

Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizarán las técnicas de regresión lineal, de regresión logística y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Regresión lineal

Las variables que se recogerán en la regresión lineal serán de dos tipos: dependientes y explicativas.

- Variables dependientes:
 - Mejoría del dolor (MEVA): definida como la diferencia entre el valor de la EVA previa y la EVA posterior. Tomará valores positivos cuando hay mejora del dolor.
 - Mejora de la tarifa social (MTS): definida como la diferencia entre el valor de la TS previa y la TS posterior. Tomará valores negativos cuando hay mejora de la calidad de vida.
- Variables explicativas:
 - Cuantitativas: EVA pre-tratamiento (EVAPREV), TS previa al tratamiento (TSPREV).
 - Cualitativas: la existencia de fractura previa (sí/no), la edad (< 75 años/ ≥ 75 años) y la toma de tratamiento previo (sí/no).

La expresión matemática de la técnica de regresión lineal es:

$$Y = \alpha + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n + \varepsilon$$

Donde:

- Y = variable dependiente cuantitativa.
- $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ = coeficientes de las variables explicativas o independientes.
- X_1, X_2, \dots, X_n = variables explicativas o independientes.
- ε = error o perturbación aleatoria.

La estimación de la regresión lineal se va a realizar por mínimos cuadrados ordinarios. Los estadísticos utilizados para contrastar la bondad del ajuste son: t de student, F de Snedecor y coeficiente de determinación ajustado.

Regresión logística

Las variables que se recogerán en la regresión logística serán también de dos tipos, dependientes y explicativas. Primero, se analiza la probabilidad de mejora según el valor de la EVA previo al tratamiento. Por otro lado, se analiza la incidencia de fractura posterior al tratamiento según la duración pautada. Además, se analiza la muestra total y posteriormente estratificada según: la existencia de fractura previa (sí/no), edad (< 75 años/ ≥ 75 años) y toma de tratamiento previo (sí/no).

- Variables dependientes:
 - Mejora de la EVA en más de 2,3,4 puntos (MEVA>2, MEVA>3, MEVA>4), y la incidencia de fractura después del tratamiento (FRACTURA POSTERIOR). Toma el valor 1 (mejora de la EVA o fractura) o 0 en caso contrario.
- Variables explicativas
 - Valor de EVA pre-tratamiento (EVAPREV)
 - Duración del tratamiento (DURACIÓN).

La expresión matemática de la técnica de regresión logística es:

$$Y = e^{\alpha + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n + \varepsilon}$$

Donde:

- Y = variable dependiente cualitativa.
- $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ = coeficientes de las variables explicativas o independientes.
- X_1, X_2, \dots, X_n = variables explicativas o independientes.
- ε = error o perturbación aleatoria.

La estimación de la regresión logística se realiza por máximo verosimilitud. Para comprobar si las variables explicativas son significativas o no, se usa el test de Wald y el intervalo de confianza es del 95%.

El valor del exponencial del coeficiente β_i es el Odd ratio (OR). El OR de cada variable explicativa indica el riesgo o probabilidad de tener el resultado, o efecto evaluado, para un determinado valor (x) respecto al valor disminuido en una unidad (x-1). Si la variable

explicativa es de tipo cuantitativo (EVAPREV), la OR representa la probabilidad del evento predicho (mejora de la EVA o incidencia de fractura) en un paciente con valor x de la EVAPREV frente a la probabilidad en otro paciente con un valor $(x-1)$. Si la variable es de tipo cualitativo (duración del tratamiento), la OR es el riesgo de un paciente con un valor dado de 1 frente al riesgo de otro paciente con el otro valor de 1.

Análisis de supervivencia

Se realiza un análisis de Kaplan Meier para calcular la probabilidad de que no aparezca la fractura desde que el paciente termina el tratamiento hasta el fin de seguimiento del estudio. Las variables a estudio son:

- Evento: aparición de fractura, variable dicotómica (sí/no)
- Tiempo: tiempo de seguimiento en meses desde que finalizan el tratamiento hasta la aparición del evento. En los casos en los que no ocurre el evento, el tiempo de seguimiento se realiza hasta la finalización del estudio en el año 2018.
- Se analiza en el total de la muestra.

Posteriormente se realiza un análisis de regresión de Cox para analizar el riesgo de aparición del evento estratificando la muestra según dos variables dicotómicas:

- Fractura previa al tratamiento (sí/no)
- Tratamiento osteoporótico previo a la TPTD (sí/no)

II.3 Modelo coste-utilidad

II.3.1 Estructura del modelo

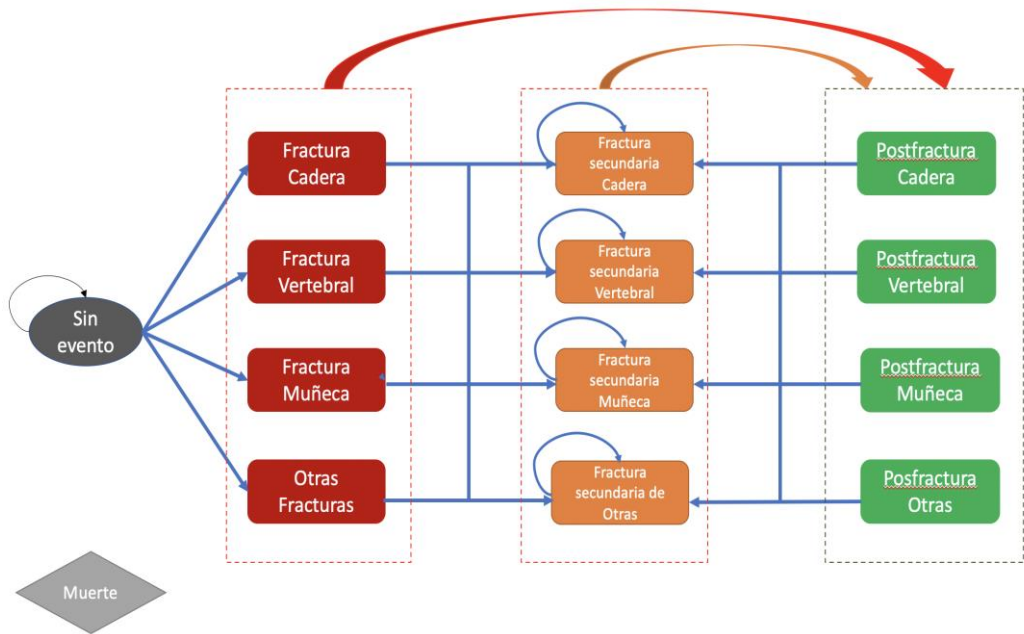
Se ha creado un modelo de Markov para el análisis de coste-utilidad del tratamiento de la osteoporosis en mujeres y hombres igual o mayor de 50 años con riesgo de osteoporosis en España. Se representan los diferentes estados de transición desde el inicio del tratamiento osteoporótico en un paciente mayor de 50 años hasta que fallece o hasta la edad de 100 años (Figura 8). Se analizan varios fármacos comúnmente utilizados en España en el tratamiento de la osteoporosis: alendronato, risedronato, denosumab y TPTD. El modelo

presenta características similares al desarrollado por otros estudios de costes (54–56).

Con el fin de que el modelo se asemeje a la realidad, se han definido 14 estados de transición, en los cuales se incluye la muerte, las diferentes fracturas osteoporóticas (29) que podría sufrir un paciente, así como el estado de salud tras cada fractura. El modelo se inicia a los 50 años y finaliza con el fallecimiento de la persona o hasta la edad de 100 años. Los estados son los siguientes:

1. *Sin evento*: no ha sufrido ninguna fractura.
2. *Fractura de cadera*: el paciente sufre su primera fractura, en este caso de cadera.
3. *Fractura vertebral*: el paciente sufre su primera fractura, en este caso de columna vertebral.
4. *Fractura de muñeca*: el paciente sufre su primera fractura, en este caso de muñeca.
5. *Otras fracturas*: el paciente sufre su primera fractura, en este caso diferente a la cadera, vertebral o muñeca.
6. *Fractura secundaria de cadera*: el paciente sufre una fractura consecuente, en este caso de cadera.
7. *Fractura secundaria vertebral*: el paciente sufre una fractura consecuente, en este caso de columna vertebral.
8. *Fractura secundaria de muñeca*: el paciente sufre una fractura consecuente, en este caso de muñeca.
9. *Fractura secundaria de otras fracturas*: el paciente sufre una fractura consecuente en otras localizaciones del cuerpo diferente a la cadera, vertebral o muñeca.
10. *Postfractura de cadera*: el paciente se encuentra en un estado de salud tras sufrir una fractura de cadera.
11. *Postfractura vertebral*: el paciente se encuentra en un estado de salud tras sufrir tras una fractura vertebral.
12. *Postfractura de muñeca*: el paciente se encuentra en un estado de salud tras sufrir tras una fractura de muñeca.
13. *Postfractura de otras fracturas*: el paciente se encuentra en un estado de salud tras sufrir una fractura, en este caso diferente a la cadera, vertebral o muñeca.
14. *Muerte*.

Figura 8. Esquema de la transición entre los estados del modelo de Markov



Fuente: elaboración propia

El ciclo de transición entre los estados es de 12 meses, asumiendo este tiempo como la duración del impacto clínico de recuperación y de costes de estas fracturas. Todas las personas comienzan en el estado “sin evento” del cual pueden experimentar en el siguiente ciclo cualquier fractura, permanecer sin evento o fallecer. Los pacientes que entren en el estado “muerte” permanecerán ahí durante toda la simulación. Aquellos que sufran una fractura, en el siguiente ciclo podrán sufrir una fractura secundaria o pasar al estado postfractura de la fractura sufrida. En el caso de que un paciente sufra varias fracturas, pasará al estado postfractura que mayor impacto clínico ocasiona, considerado en este orden: cadera, vertebral, y al mismo nivel, muñeca u otras. Una vez se sufra una fractura, no se podrá pasar al estado “sin evento”, si no que deberá permanecer en el estado “postfractura”. Desde cualquier estado se podrá pasar al estado “muerte”.

El modelo depende de los siguientes factores: riesgo de sufrir una fractura por fragilidad, eficacia del tratamiento, mortalidad, calidad de vida y costes. Todos estos datos han sido extraídos de artículos de la literatura tras una revisión exhaustiva de la misma.

II.3.2 Eficacia y seguridad

La eficacia de los cuatro fármacos analizados en el modelo ha sido seleccionada del metaanálisis (57) publicado en el 2020 por el “*National Institute for Health Research*” del Reino Unido. Estos datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Cociente de riesgo o Hazard ratio de sufrir cada fractura tras el tratamiento osteoporótico

	Cociente de riesgo de sufrir cada fractura tras el tratamiento (Intervalo de confianza 95%)			
	<i>Fractura Vertebral</i>	<i>Fractura Cadera</i>	<i>Fractura Muñeca</i>	<i>Fractura No Vertebral</i>
Teriparatida	0,23 (0,16-0,32)	0,35 (0,15-0,73)	0,66 (0,33-1,26)	0,58 (0,45-0,66)
Denosumab	0,30 (0,23-0,43)	0,56 (0,31-0,94)	0,86* (0,69-1,12)	0,86 (0,69-1,12)
Alendronato	0,50 (0,40-0,64)	0,64 (0,45-0,88)	0,83 (0,51-1,30)	0,77 (0,64-0,90)
Risedronato	0,52 (0,42-0,65)	0,66 (0,46-0,99)	0,82 (0,50-1,30)	0,73 (0,59-0,88)

*Se ha escogido el valor de Fractura No Vertebral ya que el cociente de riesgo publicado en el metaanálisis era mayor de 1.

II.3.3 Incidencia de fracturas

Ante la falta de un registro nacional de fracturas osteoporóticas en España, los datos de la incidencia de fracturas se han recogido de la literatura. En general, los datos sobre fracturas de cadera son más sencillos de recoger debido a que precisan hospitalización. *Hernlund et al* (58) realizaron un trabajo sobre la incidencia de fracturas osteoporóticas en la Unión Europea, basándose en datos recogidos por algunos países y posteriormente realizando modelos para estimar la

incidencia de fracturas en el resto de países que no tienen un registro de las mismas. Así, en 2013, *Svedbom et al* (59) publicó el trabajo que recogía los datos epidemiológicos de la osteoporosis de 27 países de la Unión Europea. Los datos presentados en este trabajo de tesis doctoral han sido calculados sobre el modelo realizado en el trabajo de *Svedbom et al* (59) que presenta mujeres y hombres en riesgo de osteoporosis igual o mayor de 50 años (Tabla 2). Estos datos se ajustaron a la población española en 2010 según el Instituto Nacional de Estadística (INE) y se fusionaron por género para cada tramo de edad.

Tabla 2. Incidencia de fracturas osteoporóticas en la población española en 2010 ajustado según el INE

Incidencia de fracturas en España x 100.000 habitantes/año								
	Cadera Mujer	Cadera Hombre	Vertebral Mujer	Vertebral Hombre	Radio Mujer	Radio Hombre	Otras Mujer	Otras Hombre
50-54	8	5	21	14	51	5	53	23
55-59	24	17	65	30	181	26	207	159
60-64	44	42	78	102	166	80	170	417
65-69	75	54	110	85	183	81	258	347
70-74	179	103	253	157	322	66	508	527
75-79	386	190	375	219	376	54	811	507
80-84	858	387	540	269	537	75	1.460	1.029
>85	1.709	811	804	545	729	149	2.870	2.349

Fuente: “*Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8(1–2):195–218*”.

Los pacientes que han presentado una fractura osteoporótica tienen mayor riesgo de sufrir nuevas fracturas en comparación con aquellas personas que no han sufrido todavía alguna. Es por ello, que en el modelo se ha diferenciado mediante estados entre la primera fractura osteoporótica y la segunda. Los datos de incidencia de la segunda fractura se han obtenido del trabajo de *Klotzbuecher et al* (60) (Tabla 3). Este trabajo estima el riesgo de sufrir una segunda fractura en mujeres postmenopáusicas en función del tipo de fractura presentada previamente. Dada la falta de trabajos en la literatura que aporten datos en varones, en el modelo se ha estimado el mismo riesgo de fractura consecuente para ambos sexos.

Tabla 3. Riesgo relativo de sufrir una segunda fractura osteoporótica en función del tipo de fractura previa en pacientes peri/postmenopáusicas

Localización de fractura previa	Localización de fractura consecuyente				
	Muñeca	Vertebral	Otras	Cadera	Todas
Muñeca	3,3	1,7	2,4	1,9	2,0
Vertebral	1,4	4,4	1,8	2,3	1,9
Otras	1,8	1,9	1,9	2,0	1,9
Cadera	1,9*	2,5	1,9	2,3	2,4
Todas	1,9	2,0	1,9	2,0	2,0

*No hay estudios. Ajustado con el riesgo relativo de Otras

Fuente: “Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott T a, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):721–39”.

II.3.4 Mortalidad

La tasa de mortalidad para los individuos sanos del modelo es la publicada en el INE en 2016 (61). Esta tasa de mortalidad está incluida por grupos de edad.

Con respecto a la tasa de mortalidad provocada por las fracturas en el primer año, la publicación más completa encontrada en la literatura fue la del trabajo de *Svedbom et al* del 2013 (59) (Tabla 4). Se observó que las tasas publicadas eran menores que las ocurridas en la población normal publicadas en el año 2016 por el INE (Tabla 5). Por ello, se decidió sumar la incidencia de mortalidad en el primer año después de una fractura del trabajo de *Svedbom* a la publicada en el INE, para así enfatizar en el modelo el incremento de mortalidad que ocurre en el primer año de la fractura y que en los años sucesivos se iguala al resto de la población. La tasa de mortalidad asignada al inicio del modelo fue cero, de este modo todas las personas pudieron participar.

Tabla 4. Incidencia de mortalidad por 100.000 habitantes en el primer año después de la fractura ajustado por comorbilidades en España en 2010

Incidencia de mortalidad x 100.000 habitantes en el 1er año después de la fractura ajustado por comorbilidades

Edad	Fractura de Cadera		Fractura Vertebral		Otras Fracturas	
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre
50-54	464	1.796	604	2.154	12	28
55-59	509	2.038	626	2.317	15	42
60-64	774	2.525	898	2.715	25	68
65-69	1.049	2.891	1.150	2.932	39	104
70-74	1.410	3.429	1.455	3.265	64	155
75-79	1.979	4.199	1.912	3.724	124	249
80-84	2.260	5.079	1.999	4.125	252	427
85-89	2.962	6.810	2.303	4.977	519	736
>90	2.837	9.709	1.599	6.318	986	1.215

Fuente: “Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8(1–2):195–218”.

Tabla 5. Tasa de mortalidad bruta en ambos sexos en España en 2016 según el INE

Edad	Tasa mortalidad x 100.000 habitantes en ambos sexos
50-54	294,43
55-59	455,74
60-64	692,86
65-69	1.023,48
70-74	1.568,69
75-79	2.731,29
80-84	4.998,71
>85	13.116,13

Fuente: “Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España, 2016. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2019”.

II.3.5 Costes

El valor del coste de cada fractura osteoporótica en España según su localización se ha extraído del artículo español de *Imaz et al* (62), en el cual presentan los costes sanitarios directos e indirectos de la fractura de cadera en el primer año, segundo año y sucesivos, así como los costes de la FxV y de muñeca en el primer año en España en el año 2010. Estos costes han sido actualizados al año 2018 según el índice de precios al consumidor (Tabla 6). En el presente modelo, se ha asumido el mismo coste para la FxV y fractura secundaria vertebral. Además, el coste del resto de fracturas se ha aceptado que es el mismo que el de la fractura de muñeca.

Por otro lado, el coste de cada fármaco utilizado en el modelo se ha obtenido del precio publicado en el "nomenclator de facturación" del Ministerio de Sanidad en el año 2018 (Tabla 7).

(<https://www.msccbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do>)

Tabla 6. Coste en euros producido por cada tipo de fractura en España en el 2018

	Costes en euros		
	Directos sanitarios	Directos no sanitarios + indirectos	Total
<i>Edad</i>	<i>Costes de la fractura de cadera en el 1er año</i>		
50-64	10.692	1.066	11.758
65-74	12.463	129	12.592
75-84	13.250	363	13.613
85-100	19.692	195	19.887
<i>Edad</i>	<i>Costes de la fractura de cadera en el 2º año y sucesivos</i>		
50-64			4.874
65-74			5.062
75-84			4.782
85-100			7.329
<i>Edad</i>	<i>Costes de la fractura vertebral en el 1er año</i>		
50-64	4.172	210	4.382
65-100	14.293	723	15.016
	<i>Costes de la fractura de muñeca en el 1er año</i>		
	2.068	209	2.277

*El resto de fracturas se asume que tiene el mismo coste que el de muñeca.

Fuente: "Imaz Iglesia I, Rubio González B, López Delgado M et al. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en ESPAÑA. 2010".

"Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/63_Osteoporosis_Coste_utilidad_farmacos.pdf, 2010"

Tabla 7. Coste anual para cada fármaco incluido en el modelo en 2018

Principio Activo	Precio en euros
<i>Alendronato</i>	147,28
<i>Denosumab</i>	418,48
<i>Risedronato</i>	258,65
<i>Teriparatida</i>	4.888,10

Fuente: "nomenclator de facturación" del Ministerio de Sanidad en el año 2018. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do>

II.3.6 Utilidades

Las fracturas producen en el paciente una reducción de su calidad de vida. Sin embargo, todas las fracturas no afectan por igual. La utilidad es la reducción de la calidad de vida que, en este caso, produce una fractura. Toma el valor de 0 para la muerte y el valor de 1 para asignar el perfecto estado de salud. Existen diferentes cuestionarios que sirven para medir y cuantificar la calidad de vida de una persona.

Se ha realizado una búsqueda en la literatura sobre las utilidades de cada fractura y los valores se han obtenido del trabajo australiano de *Abimanyi-Ochom et al* (63) publicado en 2015 que utiliza el cuestionario EQ-5D. En dicho trabajo, se desglosan las utilidades según el tipo de fractura osteoporótica y el momento en el que se encuentra el paciente (antes de sufrir la fractura, cuando sufre la fractura y estado de postfractura a los 4, 12 y 18 meses). En este modelo se ha empleado para cada estado de fractura, la utilidad que se produce en el momento de la fractura según el tipo de fractura que sea, y para los estados de "postfractura de cadera" y "postfractura vertebral" se han usado los valores publicados a los 12 meses postfractura. En el modelo se ha considerado que el impacto clínico en la calidad de vida de la fractura de muñeca y otras fracturas es solamente de un año, lo que dura un ciclo, recuperándose posteriormente los valores de utilidad a los presentados previamente. También se ha considerado que la utilidad

inicial asignada en el modelo sea la mitad de los valores expuestos para corregir el hecho de que haya pacientes que tengan la fractura al principio o al final del ciclo. En la tabla 8 se exponen los datos extraídos del artículo y que se han utilizado en el modelo.

Tabla 8. Utilidad a los 12 meses después de cada tipo de fractura

	En la fractura	A los 12 meses postfractura
<i>Cadera</i>	0,26	0,74
<i>Muñeca</i>	0,58	---
<i>Vertebral</i>	0,43	0,73
<i>Otras fracturas</i>	0,37	---

Fuente: “Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgström F, Nicholson GC, Shore-Lorenti C, Stuart AL, et al. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporos Int* [Internet]. 2015;26(6):1781–90”.

II.3.7 Adherencia y persistencia al tratamiento

La Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados sanitarios (ISPOR) define el “cumplimiento terapéutico o adherencia como la medida en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescritos”. Además de cómo se tome un tratamiento, sus resultados también dependen del tiempo que lo hagan. Por ello, se añade el concepto “persistencia que se define como la duración de tiempo desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento” (64). En el presente trabajo, para simplificar el modelo, se ha asumido que la *adherencia* y *persistencia* por parte de los pacientes es total.

II.3.8 Análisis

Se ha realizado un análisis de coste-utilidad para el escenario base y posteriormente un análisis de sensibilidad modificando posibles alternativas de tratamiento.

Escenario base

Los pacientes comienzan tratamiento con alendronato, risedronato y denosumab al inicio del modelo. Sin embargo, la TPTD

se administra en el momento en el que se sufre una fractura. La pauta de duración para cada tratamiento se ha establecido según la recomendación de las guías clínicas (65–67). Se describe a continuación:

- Alendronato: 5 años
- Risedronato: 5 años
- Denosumab: 5 años
- TPTD: 2 años

Una vez finalizado el tratamiento, se ha considerado una eficacia del mismo (offset time) de 2 años para todos los fármacos, con una reducción lineal del efecto hasta llegar a 0 durante este periodo.

Se ha elaborado un modelo de Markov para cada estrategia, es decir, la no intervención y el tratamiento de cada uno de los cuatro fármacos (alendronato, risedronato, denosumab y TPTD). Además, se ha analizado el escenario base según diferentes edades de inicio del tratamiento: 50 años, 60 años, 70 años y 80 años.

Con cada uno de los modelos de Markov se obtiene como resultado un valor de coste y de utilidad con el objetivo de maximizar la ganancia en salud de los pacientes. A continuación, se calcula la relación entre el incremento del coste y el incremento de la utilidad (RCUI) del tratamiento de los cuatro fármacos frente a la no intervención (grupo control), así como de los cuatro fármacos entre sí, cuyos resultados se expresan en *euros (€)/ años de vida ajustados por calidad (AVAC)*. En la comparación frente a la no intervención, se estableció un umbral de pago de 20.000€/AVAC, de acuerdo con trabajos iniciales realizados en España que proponían un umbral de aceptación de 20.000-30.000 €/AVAC (68,69).

Análisis de sensibilidad

- Se extiende la duración del tratamiento con denosumab a 10 años.
- Se comienza el tratamiento con TPTD al inicio del modelo en pacientes sin fractura.

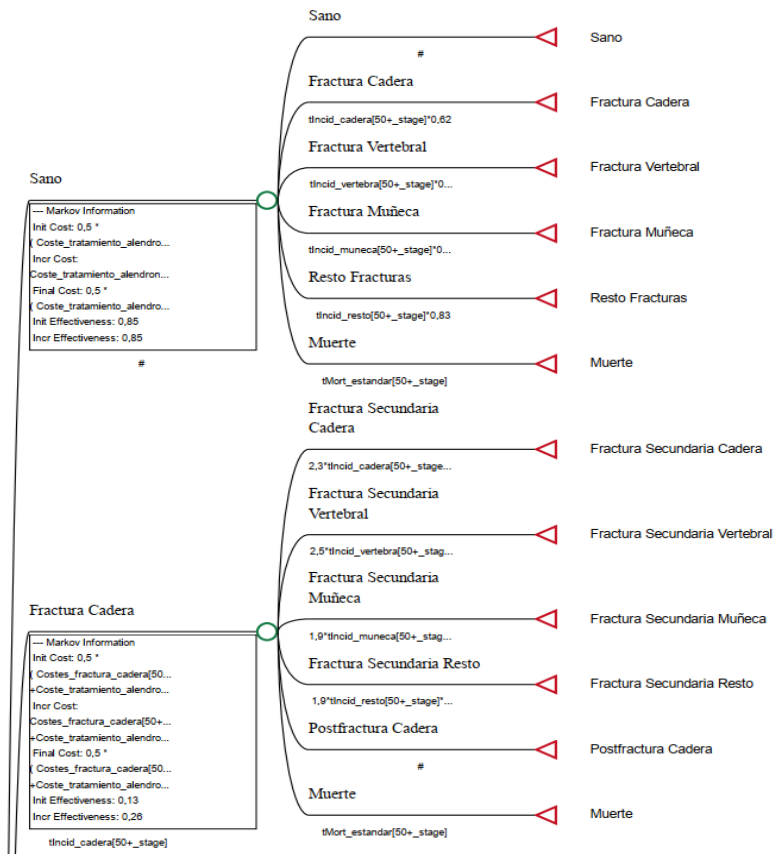
Dado que el modelo de Markov considera costes incurridos a lo largo de diferentes años en un horizonte temporal bastante amplio, es necesario homogeneizar dichas cantidades al momento actual. Para ello

se utiliza una tasa de descuento del 3%, que es la recomendada en España (70).

II.4 Programas informáticos utilizados en la recogida y el análisis de datos

Para la recogida de datos clínicos se utilizaron los programas Microsoft Excel y el SPSS versión 20, este último también utilizado para el análisis estadístico de los datos. En el diseño y análisis de modelización de Markov se empleó el programa informático TreeAge Pro Healthcare 2020.

Figura 9. Imagen del programa TreeAge de un fragmento de la estructura del modelo de Markov diseñado y con datos añadidos para el análisis



II.5 Aspectos ético-legales

Este estudio ha sido aprobado por el “Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València” el 23 de mayo de 2016. También ha recibido autorización por parte del director del Hospital Obispo Polanco de Teruel, de donde se ha extraído la muestra de pacientes.

En todo momento, la gestión de los datos se ha realizado asegurando la confidencialidad, seguridad e integridad de los mismos según lo establecido en la “Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente”. En la consulta, los pacientes fueron informados del estudio y se les entregó el consentimiento por escrito debiéndolo firmar de manera voluntaria si deseaban participar en él. Los contactos telefónicos se obtuvieron de las historias clínicas y de los registros de la aplicación informática de la empresa pública de sanidad aragonesa “SALUD”. La doctoranda realizó las llamadas a los pacientes, presentándose en todo momento en calidad de profesional médico del Hospital Obispo Polanco y haciendo referencia al estudio previamente explicado en la consulta. Los pacientes fueron informados del motivo de la llamada y del contenido del cuestionario de calidad de vida al que iban a responder.

Este estudio de Tesis Doctoral no ha precisado financiación. No existen conflictos de intereses.

CAPÍTULO III. LA OSTEOPOROSIS

III.1 Factores de riesgo

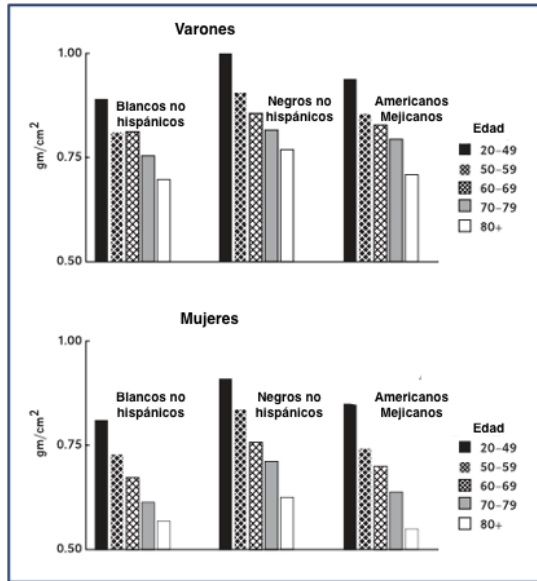
La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que resulta de la combinación de componentes genéticos (no modificables) y ambientales (modificables). Se han identificado una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecerla (71). Cabe mencionar que algunos de ellos están relacionados con la osteoporosis y otros aumentan la probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica.

Factores de riesgo de osteoporosis

La *edad* es considerada uno de los principales factores de riesgo. Está demostrado que el envejecimiento ocasiona una reducción de la densidad ósea trabecular y cortical, debido a un predominio en la reabsorción frente a la formación en el proceso de remodelación ósea (72). Esta disminución de la densidad se inicia en ambos sexos antes de los 50 años y continúa a lo largo de la vida, produciéndose una aceleración en la mujer tras la menopausia, la cual está estrechamente relacionada con el pico de descenso estrogénico que ocurre en esta etapa. Esta rápida pérdida (alrededor del 2% por año) persiste de 3 a 5 años, luego disminuye (aproximadamente un 0,5 % al año) y se mantiene estable hasta el final de la vida (73). Sin embargo, a partir de los 75 años tiende a igualarse la proporción mujeres/hombres, así en los menores de 75 años sufren la enfermedad seis mujeres por cada hombre y a partir de los 75 años dos mujeres por cada hombre (74).

Además del sexo, existen otras características no modificables determinadas genéticamente que influyen en el riesgo de sufrir osteoporosis. La *raza* blanca tiene mayor predisposición frente a la negra o la japonesa (Figura 10), debido a las diferencias en los genes que controlan la masa ósea y muscular de cada individuo, así como la *historia familiar* de osteoporosis, sobre todo el antecedente materno de fractura de cadera (74–76).

Figura 10. Densidad mineral ósea según razas en los Estados Unidos de América



Fuente: estudio estadounidense de 1988 de "Looker AC et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporosis International*, 1988; 8 (5): 468-9(77)"

Otros factores de riesgo añadidos son las enfermedades causantes de osteoporosis secundaria. Pueden ser:

1. *Endocrinas*: hipogonadismo en ambos sexos, menopausia precoz, terapia con inhibidores de la aromatasa o privación androgénica, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia, enfermedad de Cushing, diabetes.
2. *Gastrointestinales*: celiacía, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía crónica, pancreatitis crónica, otras causas de malabsorción.
3. *Reumatológicas*: artritis reumatoide, otras artropatías inflamatorias.
4. *Hematológicas*: mieloma múltiple, hemoglobinopatías, mastocitosis sistémica.
5. *Respiratorias*: fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
6. *Metabólicas*, homocistinuria, enfermedad renal crónica, anorexia nerviosa, inmovilización por ejemplo por causas neurológicas (75,76).

También los *fármacos* pueden asociarse con la aparición de una osteoporosis secundaria. El más conocido y sobre el cual existe mayor conciencia médica, es el efecto osteoporótico que inducen los *glucocorticoides*. Pacientes que tomen una dosis superior a 7,5 mg/día de prednisona o una dosis equivalente por día igual o superior a 3 meses, sufren una pérdida ósea importante durante los 6 primeros meses de tratamiento, aumentando el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. Otros fármacos menos conocidos, pero que también inducen pérdida de hueso, son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivantes, heparina, furosemida, metrotexate, así como terapias endocrinas descritas anteriormente (75,76,78).

Existen también factores que alteran la DMO y que se pueden modificar evitando su aparición. Entre los más destacados se encuentra principalmente el consumo habitual de *tóxicos* muy arraigados en nuestra sociedad como son: el tabaco, el alcohol y la cafeína. Los fumadores de más de 20 cigarrillos/día tienen menor DMO y una pérdida más rápida de masa ósea (79). La ingesta crónica de alcohol, cuyas cantidades varía según estudios (75,80), provoca un efecto negativo en la multiplicación de los osteoblastos y entorpece la absorción intestinal de calcio. Igualmente, la cafeína interfiere en el metabolismo del calcio aumentando su eliminación urinaria, por ello, un consumo excesivo favorece la osteoporosis (79).

El *peso corporal bajo* [IMC < 20 kg/m² (76,80) o IMC < 18,5 kg/m² (75)] también es un factor de riesgo por cursar habitualmente con valores bajos de DMO (80). Esto se produce en el contexto de una menor carga mecánica ósea y alteración del mecanismo de formación y reabsorción del hueso (74).

La *actividad física* influye también de manera positiva en el metabolismo óseo (81–83). Así, la actividad física en el anciano ralentiza discretamente la pérdida que se produce como consecuencia inevitable de la edad. Por el contrario, el sedentarismo estimula la pérdida de masa ósea pudiendo llegar a perder una persona inmovilizada el 40% de ella en un año (74–76).

La *nutrición* también está relacionada con el equilibrio óseo. Prácticamente la mayoría de nuestro *calcio* reside en nuestros huesos y

actúa como reservorio para mantener los niveles de calcio en sangre, hecho esencial para el correcto funcionamiento de músculos y nervios. Las necesidades de calcio varían en la vejez debido a la menor habilidad de absorción que se produce (84). El control de la absorción del calcio depende de la *vitamina D*, la cual es sintetizada en la piel tras exposición solar. Su disminución provoca un incremento de la reabsorción ósea para conseguir calcio y un desequilibrio tanto a nivel óseo como muscular (85–87). Por otra parte, una ingesta adecuada de *proteínas* es esencial para mantener la función del sistema musculoesquelético. Se ha demostrado que una ingesta insuficiente de proteínas produce una pérdida de DMO a nivel de cadera y columna (88). Además, otro estudio correlacionó la necesidad de un consumo adecuado de calcio para un efecto correcto de las proteínas sobre la DMO (89).

Una nueva área de investigación sobre el metabolismo óseo es la influencia del *equilibrio ácido-base*. Con la vejez, se produce una disminución de la función renal y se eliminan menos iones de hidrógeno responsables de controlar el pH sanguíneo (90). Existe una acidosis metabólica de bajo grado dependiente de la dieta que aumenta con la edad. Este ambiente ácido tiene efectos negativos en la preservación del hueso (91–93), activando su resorción (94).

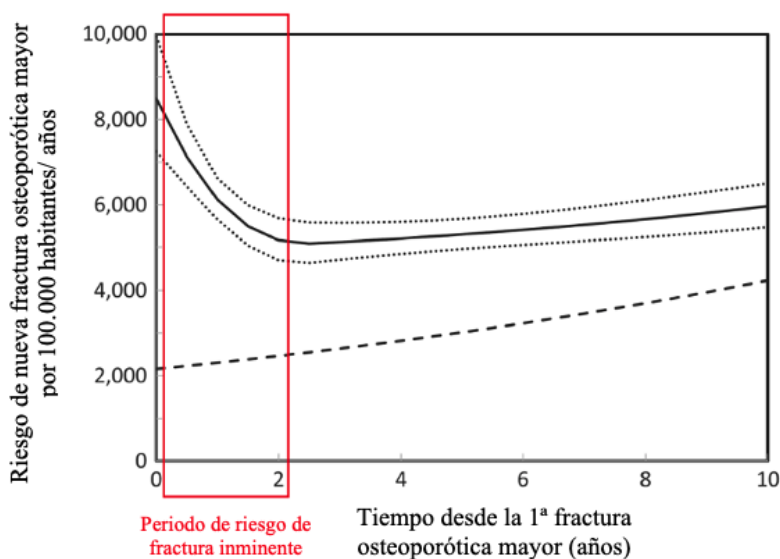
Factores de riesgo de fractura osteoporótica

La principal consecuencia de la osteoporosis es la producción de una fractura debido a la debilidad ósea. De los factores mencionados anteriormente, hay algunos que juegan un papel importante y exclusivo en el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica.

La *edad* y la *DMO* son los dos principales factores, tanto de forma independiente como combinada. Un tercer factor que aumenta exponencialmente la probabilidad de sufrir una fractura es el *antecedente de fractura por fragilidad*. Dos metaanálisis informaron que aquellos pacientes que habían sufrido una fractura previa por fragilidad en cualquier localización, duplicaban el riesgo de sufrir una nueva fractura (60,95). Además, se ha analizado el riesgo subsecuente de fractura con respecto al tiempo, observándose en una cohorte islandesa una tasa de recurrencia de fractura en el primer año del 31-45%, continuando con un riesgo alto en los dos años posteriores a la fractura y disminuyendo progresivamente a los diez años de

seguimiento (Figura 11) (96,97). *Banefelt et al* (34) publicaron que la incidencia acumulativa de fractura en pacientes suecas fue del 7,1% en el primer año y de 12,0% en el segundo año. Por otro lado, el trabajo de *Balasubramaian et al* (32) realizado en pacientes estadounidenses durante 5 años observaron que el riesgo acumulado de fractura decrece con el tiempo, ocurriendo un 35% de las fracturas subsecuentes en el primer año (Figura 12). Un artículo reciente (98) analizó posibles factores de riesgo en la aparición de una fractura inminente concluyendo que la fractura reciente, la edad elevada, sexo femenino, raza blanca y tratamiento con antidepresivos, antipsicóticos, sedantes y relajantes musculares son factores de riesgo predictores de una fractura inminente.

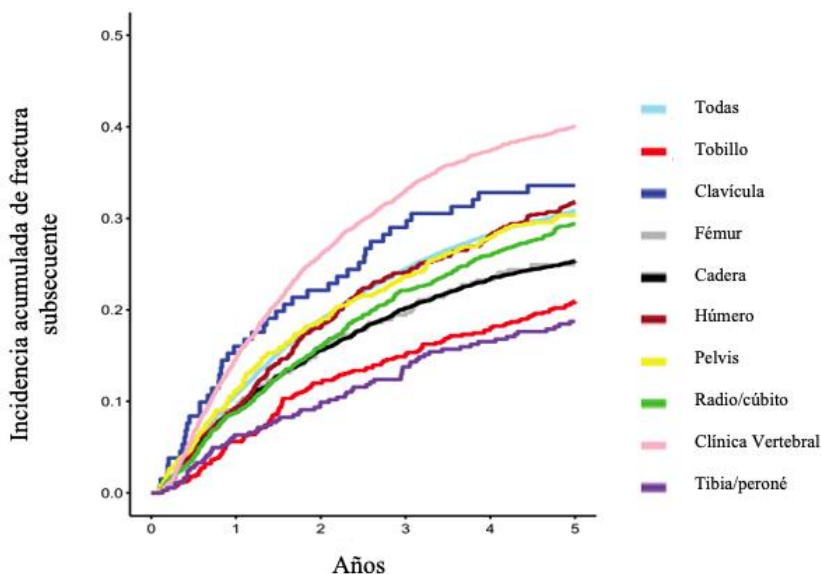
Figura 11. Riesgo dependiente del tiempo de una refractura osteoporótica mayor en mujeres mayores de 75 años



Se considera fractura osteoporótica mayor a las localizadas en cadera, radio distal, húmero proximal y columna vertebral.

Fuente: Figura del artículo "Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos.* 2019;14 (1):10-4" que ha sido modificada del trabajo de "Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA (2017) Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 28:775-780".

Figura 12. Tiempo de aparición de la fractura subsecuente en pacientes con un seguimiento de 5 años



Fuente: Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):79–92.

La genética influye en el pico de masa ósea que llega a alcanzar un individuo en su vida. Por ello, además de la combinación de otros factores, *el antecedente familiar de primer grado de fractura osteoporótica* es también un factor de riesgo (29-31,56).

Como se ha comentado en el apartado anterior, los *glucocorticoides* son la causa más común de osteoporosis inducida por fármacos. Su efecto es *dosis dependiente*, la cual produce una disminución de la DMO, así como un elevado riesgo de sufrir una fractura, sobre todo vertebral. Un trabajo italiano (100) recogió datos sobre pacientes con terapia crónica de glucocorticoides, observando tasas de FxV asintomáticas del 30% en menores de 60 años, y del 50% en mayores de 70 años. Estos valores fueron altos con respecto a la prevalencia de estas fracturas, entre el 12-20%, en mujeres postmenopáusicas según un estudio europeo (101).

La *artritis reumatoide* es una causa secundaria de osteoporosis. La actividad inflamatoria crónica de esta enfermedad produce una pérdida de DMO en estos pacientes aumentando el riesgo de sufrir una fractura. De hecho, es un factor de riesgo principal de osteoporosis secundaria por enfermedad utilizado en los algoritmos e índices diagnósticos, de los cuales se hablará más adelante (102).

Dos elementos que han cogido fuerza recientemente por su asociación a fracturas osteoporóticas son la *vitamina D* y el *calcio*, componentes fundamentales en la regulación del metabolismo óseo. Según la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), existe una hipovitaminosis D global (103), que junto con niveles bajos de calcio, aumenta el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica (65).

Las *caídas* son determinantes en muchas de las fracturas osteoporóticas, causando más del 80% de las fracturas no vertebrales (FxNV) (104). Los traumatismos de baja energía en pacientes con una debilidad ósea aumentan de forma exponencial las probabilidades de sufrir una fractura. Por ello, se debe considerar aquellos factores que incrementan el riesgo de caídas: la *debilidad muscular*, generalmente asociada a deficiencia de calcio, vitamina D y proteínas; las *enfermedades neurológicas* que alteran la marcha y el equilibrio como la enfermedad de Parkinson, el alcoholismo o el deterioro cognitivo; las *alteraciones de la visión* y los *fármacos sedantes*. En general, suelen ser factores múltiples que se asocian en un mismo individuo y que aumentan la probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica.

III.2 Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad supone un reto para el médico. La osteoporosis se describe como una enfermedad silente, sin clínica aparente, con pérdida progresiva de la microarquitectura ósea, hasta la aparición de la fractura. De este modo, el reto supone diagnosticar aquellos pacientes que todavía no han presentado ningún episodio de fractura ósea y que son susceptibles de sufrirla. A pesar de ser una enfermedad conocida, la realidad es que solo un pequeño porcentaje de la población en riesgo es correctamente diagnosticada y tratada.

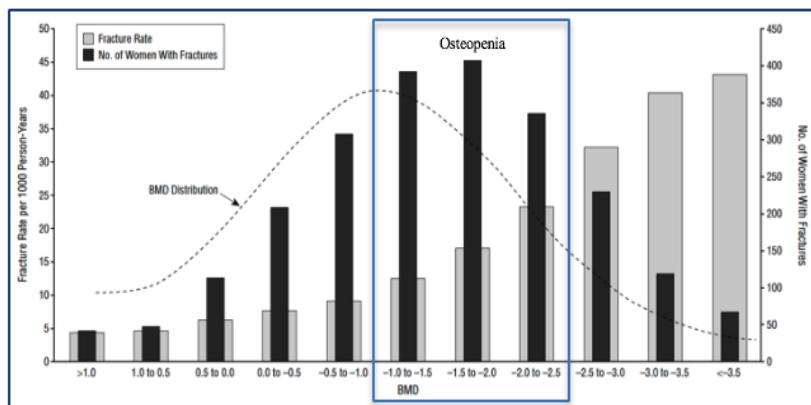
En 1994, la OMS definió la osteoporosis basándose en criterios de densidad ósea a través de la técnica de absorciometría por rayos X de doble energía (DXA). Esta técnica es un tipo de prueba no invasiva

que mide la densidad ósea de cada individuo y que se considera un tipo de DO. La ultrasonometría cuantitativa, radiogrametría, absorciometría radiográfica, etc., son otros ejemplos de técnicas de DO. Sin embargo, la más utilizada y reconocida es la DXA (105). Los resultados de esta prueba se expresan en términos de índice T (o T-score), que es el número de desviaciones estándar (DE) en que el valor de DMO difiere del de la población juvenil (20-29 años) considerado como normal. La OMS estableció el diagnóstico de osteoporosis en pacientes con un índice $T \leq -2,5$ DE medidos en el cuello del fémur y utilizando como referencia el estudio NHANES III (106). Posteriormente clasificó los valores de índice $T > -2,49$ y < -1 DE como osteopenia, e índice $T \geq -1$ DE como normal.

La medición realizada por la DXA del valor de DMO puede verse influenciada por diversos factores técnicos como: *“posibles artefactos (escoliosis, fracturas, calcificaciones vasculares, artrosis etc.), el número de regiones exploradas y los valores de referencia de la población aplicados”*. Por tanto, se aconseja evaluar el riesgo de fractura midiendo en dos regiones (columna lumbar, fémur total o cuello femoral) basándose en el valor más bajo obtenido por la DXA (107). Por el contrario, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (108) considera que el diagnóstico de osteoporosis puede establecerse cuando el valor de índice $T \leq -2,5$ DE se encuentra en alguna de las localizaciones descritas anteriormente.

La DXA en muchas ocasiones no es accesible a un gran porcentaje de la población, debido a su disponibilidad solo en centros especializados. Además, presenta alta complejidad técnica, así como elevado coste, no estando financiada en muchos sistemas sanitarios. A pesar de ser el *estándar oro* en las pruebas de imagen para valorar la DMO, se ha observado que existe un porcentaje alto de fracturas en pacientes diagnosticados con valores densitométricos de osteopenia (109,110) (Figura 13). Por ello, en los últimos años, se ha insistido más en la identificación de factores de riesgo de osteoporosis, siendo el valor aportado por la DXA otro factor de riesgo más, y poder así estimar el riesgo absoluto de fractura. También se ha propuesto utilizar el valor de DMO para la evaluación de la eficacia terapéutica.

Figura 13. Ratio de fractura por cada 1000 personas y la relación según los valores de la densitometría



BMD: Siglas en ingles de densidad mineral ósea.

Fuente: "Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fracture. Arch Intern Med. 2004;164(10):1108-12"

Las pruebas basadas en técnicas con ultrasonidos también se han propuesto como método de cribado y diagnóstico de la osteoporosis. Existen diferentes técnicas con ultrasonidos: medición en calcáneo, dispositivos de transmisión axial, ultrasonidos pulso-eco, etc. Se ha estudiado la correlación entre DMO medida con DXA en comparación con estas técnicas, siendo la mayoría ineficaces en el diagnóstico de osteoporosis (111,112). No obstante, existe una amplia investigación en este ámbito, en el cual se está desarrollando nuevas técnicas y términos, como el de índice de densidad (113) o nuevos programas informáticos de medición de hueso trabecular (*en inglés, Trabecular Bone Score, TBS*), con resultados prometedores en un futuro. Un ejemplo, el TBS iNsite™, una aplicación informática de medición de la microarquitectura ósea que ayuda a evaluar el riesgo de fractura, pero su utilidad en la monitorización terapéutica no está todavía clara. Además, muchos de ellos combinan herramientas tipo FRAX, que se comentan más adelante, para aumentar la precisión del riesgo.

La radiografía convencional es imprescindible para valorar la existencia de una fractura osteoporótica. No está recomendada para la medición de la DMO, aunque puede servir de ayuda la radiografía de columna en aquellos casos de sospecha de la enfermedad, valorando la disminución de la altura de los cuerpos vertebrales que se producen

debido a la osteoporosis. *Genant* (52) describió un método semicuantitativo que puede resultar útil en la práctica clínica (114). Así, la radiografía permite un método rápido de cribado en aquellos centros donde no se dispongan de otras técnicas de imagen, pero no es útil en la medición de la DMO.

Debido a que no existe una técnica con gran precisión para el diagnóstico de osteoporosis, se han elaborado diversas *herramientas de predicción de riesgo*. Son escalas de puntuación basadas en factores de riesgos de osteoporosis conocidos que predicen el riesgo de sufrir la enfermedad (entendido como masa ósea baja) o el riesgo de fractura. Cada escala se basa en factores diferentes, ya mencionados en el *apartado II.3*, dando más importancia a unos frente a otros según consideración propia. Entre las herramientas que predicen el riesgo de enfermedad podemos encontrar: SCORE, OSIRIS, ORAI, OST y FRAX; así como las predictoras de sufrir una fractura entre las que se encuentran, además del FRAX, la QFracture Index y la Medical Research Institute. La tabla 9 muestra los factores que recoge cada escala.

Tabla 9. Herramientas de predicción de riesgo de osteoporosis y los factores recogidos en ellas

	FRAX	SCORE	OSIRIS	ORAI	OST	Índice de Garvan	QFracture *
Edad	x	x	x	x	x	x	x
Peso	x	x	x	x	x	x	
Fractura por fragilidad previa	x	x	x			x	x
Tratamiento estrogénico		x	x	x			x
Artritis reumatoide	x	x					x
Altura	x						x
Fractura de cadera en los padres	x						x
Tabaco	x						x
Alcohol	x						x
Tratamiento esteroideo	x						x
Osteoporosis secundaria	x						x
Sexo	x					x	x
Raza	x						x
Caídas previas						x	x
DMO previa						Opcional	

*Se basa en 25 ítems: edad, sexo, raza, tabaco, alcohol, diabetes, historia familiar de fractura por fragilidad previa, necesidad de cuidados en domicilio, fractura previa por fragilidad, historia de caídas, demencia, cáncer, enfermedad cardíaca, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica estadio 4 o 5, enfermedad hepática, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, enfermedad gastrointestinal, epilepsia o fármacos anticonvulsivantes, toma de antidepresivos, tratamiento corticoideo regular, terapia con estrógenos, IMC.

Fuente: Tabla modificada del trabajo: "La Guía de Práctica Clínica en la Osteoporosis Posmenopáusica, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral. 2014;1-153"

Multitud de trabajos se han llevado a cabo valorando y comparando las diferentes escalas (115-117). La conclusión global es que presentan un rendimiento similar, a pesar de incluir más o menos factores. Esto hace reflexionar que probablemente la mayor población enferma se detecta con un número reducido de factores asociados

estrechamente a la fractura como son: la edad, la DMO, el IMC y el antecedente personal de fractura.

De entre estas herramientas, el *índice de FRAX* es el instrumento propuesto por la OMS para cuantificar el riesgo de fractura (80), basado en factores clínicos combinados con o sin DMO del cuello femoral. Calcula la probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica principal (cadera, columna, húmero o muñeca) en 10 años y la probabilidad de riesgo individual a 10 años de sufrir una fractura de cadera. Es un algoritmo basado en 9 cohortes de poblaciones del mundo, incluyendo centros de Norte América, Europa, Asia y Australia, y posteriormente fue validado con 11 cohortes independientes con una distribución geográfica similar en un total de 1 millón de individuos. Actualmente, se ha realizado una adaptación epidemiológica según las características de cada país y se encuentra disponible en internet para 51 países (www.shef.ac.uk/FRAX).

Esta herramienta presenta unas limitaciones. La primera de ellas es que no incluye el riesgo de caídas en su algoritmo. Tampoco tiene en cuenta el efecto dosis dependiente de varios de los factores de riesgo considerados, tales como: la dosis de corticoide, la cantidad de consumo de alcohol o tabaco, el número de fracturas previas (95), así como la gravedad de las mismas. Por otro lado, utiliza el cuello femoral como valor densitométrico, siendo éste difícil de realizar y, por tanto, aumentando la probabilidad de error. Debido a las cohortes valoradas, esta herramienta no se puede utilizar en pacientes que ya han sido tratados para la osteoporosis.

En *España*, la utilización del FRAX requiere una mención especial. Se dispone de un ajuste para la población española el cual posee una buena capacidad para detectar la osteoporosis densitométrica de cadera en mujeres (118). El principal estudio sobre esta herramienta en nuestro país es el de *Azagra et al* (119), en el que describieron que el ratio entre fracturas observadas al analizar su cohorte y fracturas esperadas por la herramienta FRAX sin DO estaba infravalorando el riesgo de la población española de sufrir una fractura principal en los 10 años siguientes. En nuestro país, disponemos datos epidemiológicos de la fractura de cadera, pero no del resto de fracturas. Por ello, al realizar la adaptación a la población española, se consideró que la relación fractura principal/ fractura de cadera era la misma que el país tomado como referente, en este caso Suecia.

Otros dos estudios de cohortes (120,121) realizados en la población española también han demostrado que la herramienta FRAX subestima el riesgo principal de fractura. De hecho, se observó que la incidencia de fractura principal es similar a la de Suecia, siendo la mitad la de cadera en nuestro país. Por ello, esta herramienta puede infravalorar el riesgo en la población española. Sin embargo, estos estudios demuestran que el FRAX para fractura de cadera está bien ajustado a nuestra población y podría servir como una herramienta de apoyo en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis para muchos profesionales. *Azagra et al* (119) estratificaron el riesgo de fractura en la población española en: “<5% para riesgo bajo, ≥5% y <7,5% para riesgo intermedio y ≥7,5% para riesgo alto”, siendo coste-efectivo realizar una DO en pacientes con FRAX®≥5% (riesgo intermedio y alto).

III.3 Estado actual del tratamiento

Uno de los objetivos tanto de los médicos como de los gestores sanitarios es la prevención de la enfermedad. Ésta puede ser *primaria* (aparición de nuevos casos), *secundaria* (controlar la evolución de casos existentes) y *terciaria* (reducir las incapacidades derivadas de la enfermedad).

En el caso de la osteoporosis, un adecuado tratamiento consiste en adoptar medidas preventivas para controlar los factores de riesgo modificables, tratar la etiología secundaria que la provoque e iniciar medidas farmacológicas cuando se precise.

Modificaciones estilo de vida

No está demostrada que la *actividad física diaria* reduzca de manera directa el riesgo de osteoporosis, pero se ha visto que reduce el número de caídas, mejora la fuerza muscular y el bienestar físico y mental de los pacientes (122). *Evitar caídas* reduce en gran cantidad el riesgo de sufrir una fractura por fragilidad. Por ello, es recomendable, además del ejercicio físico, reducir las barreras arquitectónicas de los domicilios, tratar los defectos de visión y controlar las medicaciones que puedan alterar el equilibrio en estos pacientes habitualmente polimedicados.

También se recomienda reducir o suprimir el consumo de *tabaco* y no superar más de tres consumiciones de *alcohol* al día, ya que tendría un efecto nocivo sobre el metabolismo óseo.

El mantenimiento de una dieta con un correcto aporte proteico, calcio y vitamina D están relacionados directamente con el metabolismo óseo, aunque no todos los estudios demuestran una relación en la reducción de fracturas y probablemente solo tengan un efecto beneficioso en aquellos pacientes con deficiencia. Para medir la vitamina D en sangre se utiliza la 25-hidroxivitamina D (25 (OH)D) o calcifediol sérico. Se ha establecido un nivel adecuado por encima de 30ng/ml de 25(OH)D, considerando el intervalo de 30-50ng/ml como seguro y beneficioso en el mantenimiento del metabolismo óseo; insuficiencia leve con valores entre 20-30ng/ml; moderada de 10-20ng/ml y severa cuando está por debajo de 10ng/ml.

En la mayoría de las Guías Clínicas se recomienda la administración de calcio y vitamina D asociado a los tratamientos principalmente pautados para la osteoporosis. Sin embargo, no existe un consenso en las diferentes sociedades internacionales de cuál es la dosis recomendada de ingesta diaria de calcio y vitamina D para mantener unos niveles adecuados.

En Europa, la vitamina D se administra en forma de Vitamina D₃ o colecalciferol (1 µg de colecalciferol equivale a 40 UI). La IOF recomienda en personas mayores de 60 años la ingesta diaria de 800-1000 UI (20-25µg/día) para mantener valores por encima de 30ng/ml de 25(OH)D. Si bien es cierto, que hay que individualizar los casos según las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta el estado de salud, hábitos de vida, la latitud de residencia (la síntesis cutánea depende del ángulo de incidencia del sol) y los niveles séricos de 25(OH)D. En España también está comercializado la 25-hidroxivitamina D₃ o calcifediol, un metabolito de la vitamina D cuya absorción es más rápida y mantiene un efecto más sostenido de los niveles de vitamina D; por ello, la dosis recomendada es de 0,266 mg mensual o quincenal según las necesidades del paciente y los efectos que se quieran conseguir, manteniéndose dentro de los niveles seguros del fármaco (123).

Tratamiento farmacológico

Existen diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y se clasifican según su mecanismo de acción: los que suprimen la reabsorción ósea (antirresortivos), los formadores de hueso (agentes anabólicos) y otros fármacos (Tabla 10).

Tabla 10. Fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

Fármacos clasificados según su mecanismo de acción	
Antirresortivos	Bifosfonatos (M05BA): <ul style="list-style-type: none"> • Alendronato (M05BA04) • Risedronato (M05BA07) • Zolendronato (M05BA08) • Ibandronato (M05BA06) • Etidronato (M05BA01)
	Denosumab (M05BX04)
	Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (G03XC): <ul style="list-style-type: none"> • Raloxifeno (G03XC01) • Bazedoxifeno (G03XC02)
	Terapia Hormonal Sustitutiva
	Tibolone (G03CX01)
	Calcitonina (H05BA)
Anabólicos o formadores de hueso	Hormona paratiroidea 1-34 o Teriparatida (H05AA02)
	Hormona Paratiroidea 1-84 (H05AA)
	Abaloparatida (H05AA04)
Acción dual	Ranelato de Estroncio (M05BX53)
	Romosozumab (M05BX06)
Otros agentes	Calcio y Vitamina D (A12AX)

Fuente: "Elaboración propia. En paréntesis se presenta el Código del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC siglas en inglés)"

Antirresortivos

En el metabolismo óseo, los fármacos antirresortivos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o enlenteciendo la reabsorción ósea, lo que produce que haya una menor pérdida de hueso. Entre ellos encontramos:

- a. Bifosfonatos
- b. Denosumab
- c. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos
- d. Terapia hormonal sustitutiva
- e. Tibolone
- f. Calcitonina

Bifosfonatos

Son análogos del pirofosfato, con una estructura común y se diferencian en las cadenas laterales asociadas que le confieren unas propiedades diferentes a cada tipo de bifosfonato. Las principales complicaciones atribuidas a los bifosfonatos son las relacionadas con la vía de administración que se comentarán individualmente según el fármaco, la osteonecrosis mandibular y las fracturas subtrocantéricas de fémur atípicas. Las dos últimas con una incidencia baja que suele aumentar con la duración del tratamiento (más de 5 años de duración). A continuación, se describen algunos bifosfonatos.

1. Alendronato

Es uno de los bifosfonatos más ampliamente utilizado. Su dosis es de 10 mg/día (suele ir en presentaciones asociadas con calcio y vitamina D) o 70 mg/semanal durante 5 años. Se ha demostrado que aumenta la DMO, reduce el número de FxV, fracturas de cadera y otras en pacientes postmenopáusicas osteoporóticas. Su administración es oral y su principal efecto secundario es el malestar gastrointestinal que provoca en algunos pacientes.

2. Risedronato

Es otro potente bifosfonato en el tratamiento de la osteoporosis. La dosis recomendada es de 5 mg/día o una dosis de 35 mg/semanal (más ampliamente utilizada en la práctica clínica) durante 5 años. Se ha demostrado su eficacia en el aumento de la DMO y reducción del riesgo de FxV, de cadera y otras. Presenta también problemas

gastrointestinales aunque algunos estudios refieren que esta complicación tiene menor incidencia que en el alendronato (124).

3. Zolendronato

Tratamiento efectivo que se administra por vía intravenosa con una dosis de 5 mg/año durante 3 años. También está demostrado que reduce el riesgo de FxV y de cadera. Su principal inconveniente es su administración hospitalaria. Puede provocar una reacción de fase aguda 48-72 horas posteriores tras la perfusión, que consiste en un cuadro de malestar general tipo gripal con fiebre, cefaleas, astenia y artromialgias. Además, debe controlarse la función renal previa a la administración de fármaco.

4. Ibandronato

Se ha demostrado su reducción del riesgo en FxV, pero no así en las fracturas de cadera y resto de fracturas. Su administración puede ser oral (2,5 mg/día) o intravenosa (3 mg/iv cada 3 meses) durante 5 años. Los efectos adversos son los mismos que el alendronato y zolendronato según la vía de administración, respectivamente.

5. Etidronato

Uso menos habitual de este bifosfonato debido a que su efectividad en la reducción del riesgo de FxV es menor con respecto a otros bifosfonatos, sumándose el hecho de no reducir el riesgo del resto de fracturas. Se administra 400 mg/día durante 14 días al trimestre.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que tiene una alta afinidad y especificidad por el RANKL, una citoquina mediadora de la función de los osteoclastos. Por ello, al unirse al RANKL, inhibe la función de los osteoclastos evitando la reabsorción ósea. Se administran 60 mg de manera subcutánea cada seis meses. Está demostrada su eficacia en la reducción de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales en pacientes osteoporóticos, tanto en mujeres como en varones, así como en el aumento de los niveles de DMO durante 5-10 años (125,126).

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) actúan como agonista sobre los receptores de estrógenos en el

hueso y antagonista de los mismos en otros tejidos como la mama. El *raloxifeno* y el *bazedoxifeno* son dos fármacos tipo SERM que se utilizan solamente en la osteoporosis tipo I. Se administra de forma oral 60 mg/día o 20-40 mg/día, respectivamente. Se ha demostrado la reducción del riesgo de FxV pero no del resto de fracturas (127). Su utilización es menos frecuente debido a la mala tolerancia de las pacientes a las reacciones adversas tipo calambres, sofocos, así como el aumento de riesgo de tromboembolismo.

Terapia hormonal sustitutiva

La administración de estrógenos se ha dejado de usar en el tratamiento de la osteoporosis por el riesgo de desarrollo de cáncer de mama.

Tibolone

Es una hormona esteroidea que actúa como agonista parcial de los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos. Demostrada su eficacia en la reducción de FxV, FxNV en mujeres mayores de 65 años con osteoporosis. Probablemente menos utilizada por el aumento de riesgo de infarto de miocardio demostrado en algún estudio (128).

Calcitonina

La administración intranasal de calcitonina se ha demostrado que reduce el número de FxV (129), pero no el resto. Su utilización no se recomienda por las agencias reguladoras, debido a que se ha visto un incremento de cáncer en su uso a largo plazo.

Anabólicos o formadores de hueso

Dos variantes de la PTH tienen licencia farmacológica, el fragmento 1-34 PTH conocido como TPTD y la molécula completa, 1-84 PTH. Estos fármacos actúan en el remodelado óseo produciendo una mayor formación de hueso frente a la reabsorción. La TPTD está demostrada su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis aumentando la DMO, reduciendo el riesgo de FxV, de cadera y resto de fracturas. Además, es efectiva en la osteoporosis inducida por corticoides, siendo superior al alendronato según estudios. Sin embargo, la eficacia de la 1-84 PTH solo se ha demostrado en la reducción del riesgo de FxV (130). En España, solo se encuentra comercializada la 1-34 PTH. Sus características han sido descritas en el *apartado II.2.1.*

Acción dual

Ranelato de estroncio

Actúa realizando un efecto combinado, disminuye la reabsorción y aumenta la formación ósea. Sin embargo, el poco beneficio demostrado en el tratamiento de la osteoporosis y su alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, llevaron a la suspensión de su uso por “el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo”, así como por “la Agencia Española del Medicamento” entre los años 2013 y 2014.

Nuevos fármacos

Romosozumab

Anticuerpo monoclonal humanizado contra la esclerotina que aumenta la formación de hueso y reduce la reabsorción ósea. Aprobado por la agencia estadounidense de medicamentos (FDA) pero todavía no está autorizado en Europa. En ensayos clínicos se ha observado un aumento de la tasa de complicaciones cardiovasculares, las cuales continúan en estudio (131). Se prevé que en 2020 se puede comercializar su uso, ya que presenta una gran alternativa a los fármacos presentes con resultados prometedores.

Abaloparatida

Análogo sintético de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) que tiene un efecto osteoformador. Algunos trabajos han observado un efecto anabólico similar a la TPTD, provoca menor reabsorción ósea que ésta y una hipercalcemia infrecuente. Además, se ha demostrado que induce un incremento en la DMO y reduce la incidencia de FxV y FxNV (131). Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, no está autorizado su uso en Europa por falta de más estudios que abalen su seguridad clínica.

III.4 Decisión farmacológica en el tratamiento de la osteoporosis

Debido a la gran variedad de fármacos que existen en el tratamiento de la osteoporosis, las diferentes sociedades médicas, como por ejemplo la “National Osteoporosis Guideline Group” (NOGG) del Reino Unido, las estadounidenses “National Osteoporosis

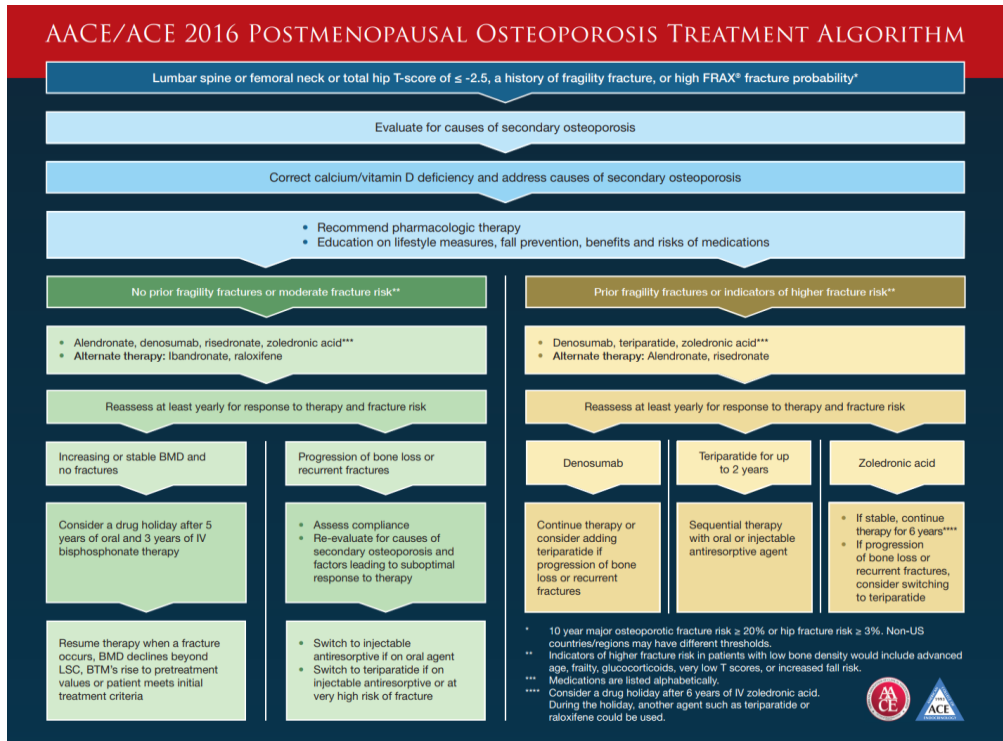
Foundation” (NOF) y la “*American Association of Clinical Endocrinologist*” (AACE), o las nacionales como la “*Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral*” (SEIOMM) y la “*Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*” (SECOT), han desarrollado guías clínicas para facilitar la elección de los fármacos a los facultativos. El objetivo de estas guías es ayudar en la elección del fármaco según las necesidades y el estado de enfermedad del paciente, tomar las alternativas más coste-efectivas y pensar en un tratamiento secuencial a largo plazo debido a la cronicidad de la enfermedad y cuyos fármacos tienen una duración limitada.

En líneas generales, se ha propuesto una clasificación del paciente según el estadio en el que se encuentre: diagnosticado de osteoporosis sin presentar fractura; solamente ha presentado una fractura; o ha sufrido más de una fractura. Con ello, la mayoría de las guías clínicas recomiendan como tratamiento de primera elección los bifosfonatos, sobre todo el alendronato y risedronato por su facilidad de administración oral; en caso de mala tolerancia, sugieren la utilización de zolendronato intravenoso, denosumab o algunas guías proponen también la utilización de los SERM. Como tratamiento de segunda elección en osteoporosis severas y con fractura, se aconseja la utilización de la TPTD como formador de hueso, teniendo como alternativas el denosumab y los bifosfonatos. Además, otra situación, es la falta de respuesta al tratamiento, mala tolerancia o falta de adhesión al mismo, por lo que debe plantearse otras alternativas al fármaco inicial utilizado. Con la aparición del concepto de periodo de riesgo inminente de fractura, se han propuesto líneas de tratamiento secuencial, según el caso y las necesidades del paciente, comenzarían por un fármaco anabólico y continuarían con un antirresortivo o viceversa.

Estas guías clínicas deben ser interpretadas y ajustadas según las necesidades de cada paciente, ya que podemos encontrar situaciones diferentes con intolerancia o contraindicaciones al tratamiento o falta de adherencia al mismo por varios motivos. Por ello, ante las diferentes situaciones clínicas posibles, estas guías pretenden facilitar al médico la elección de un tratamiento adecuado.

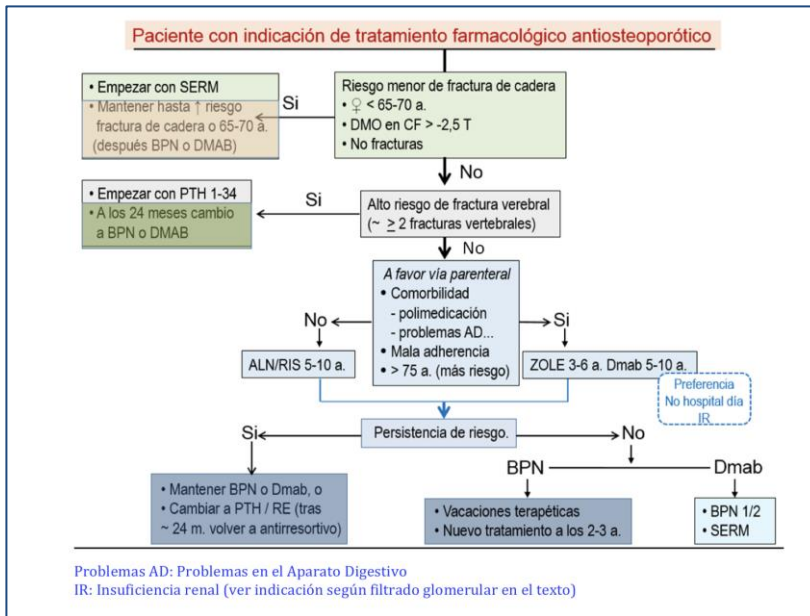
En las figuras 14, 15, 16 y 17 se recogen ejemplos de algoritmos terapéuticos propuestos:

Figura 14. Algoritmo terapéutico propuesto por la AAECC



Fuente: "Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocr Pract* [Internet]. 2016;22(Supplement 4):1–42"
 "Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP161435.GL>"

Figura 15. Algoritmo terapéutico propuesto por la SEIOMM en 2014



Fuente: “La Guía de Práctica Clínica en la Osteoporosis Posmenopáusica, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral. 2014;1–153”

Figura 16. Algoritmo terapéutico propuesto por la SECOT en 2016 para mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica

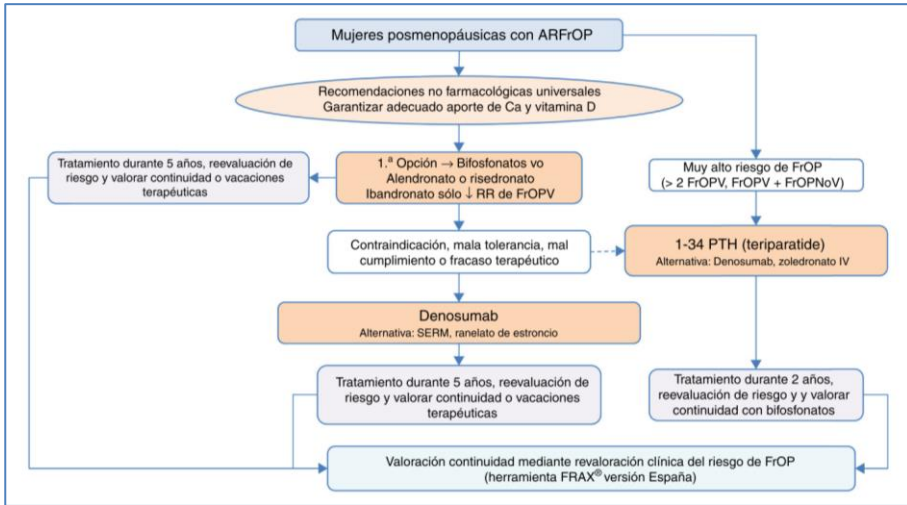


Figura 17. Algoritmo terapéutico propuesto por la SECOT en 2016 para hombres con alto riesgo de fractura osteoporótica

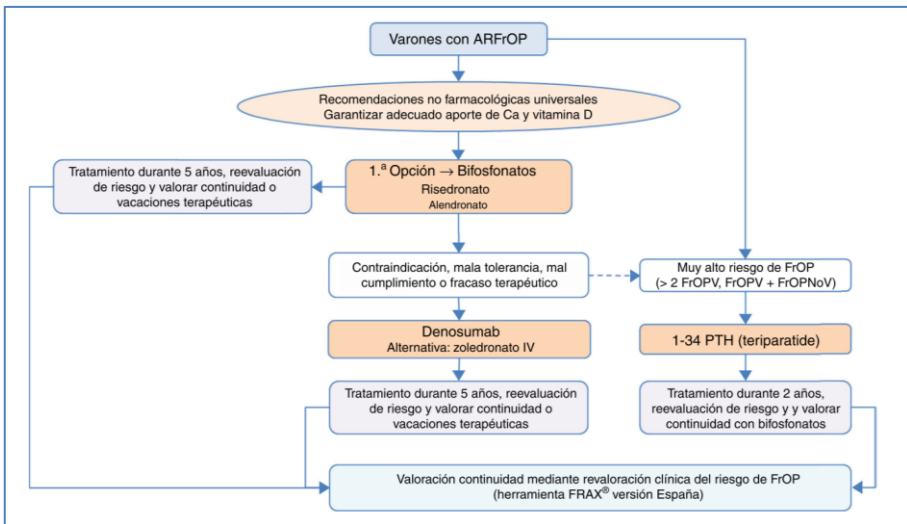


FIGURA 16 Y 17: Fuente: “Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benítez P FCAG-GE. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Rev Esp Cir Ortop Traumatol [Internet]. 2015;59(6):373–93”. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2013.03.003>

CAPÍTULO IV. IMPACTO SANITARIO Y ECONÓMICO DE LA OSTEOPOROSIS

IV.1 Situación actual de la osteoporosis e impacto sanitario

IV.1.1 Situación mundial

La osteoporosis es una enfermedad prevalente a nivel mundial y debido al incremento de la esperanza de vida global, se prevé un envejecimiento de la población en todas las regiones del mundo. Actualmente, se estima que hay 323 millones de personas mayores de 65 años en el mundo que padecen la enfermedad y se espera que aumente hasta 1.555 millones en el año 2050 (132) (Tabla 11).

Tabla 11. Proyecciones demográficas según diferentes regiones del mundo

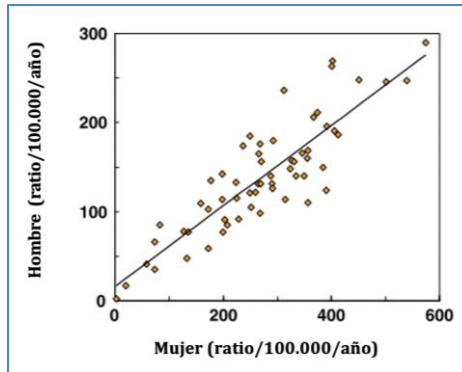
Region	Year	Population (thousand)		Increase (multiplier)	
		Men	Women	Men	Women
Africa	2000	1 168	1 696	6.75	6.96
	2050	7 882	11 798		
Asia	2000	11 190	18 212	7.62	7.61
	2050	85 212	138 505		
Europe	2000	6 205	15 042	3.39	2.60
	2050	21 006	39 090		
Latin America and Caribbean	2000	1 914	2 986	7.18	8.09
	2050	13 737	24 156		
North America	2000	3 472	6 527	3.64	3.13
	2050	12 622	20 459		
Oceania	2000	245	439	4.28	4.01
	2050	1 048	1 760		
World	2000	24 193	44 905	5.84	5.25
	2050	141 506	235 767		

Fuente: "World population prospects: the 2002 revision and world urban prospects. New York, United Nations Population Division, Department of Economic and Social Affairs, 2003"

Debido a que los principales factores de riesgo son la edad y el sexo femenino, esta enfermedad la padecen el 2% de mujeres a los 50 años y aumenta al 25% a los 80 años (29). Según criterios diagnósticos de la OMS, aproximadamente el 6% de los varones y el 21 % de las mujeres entre 50 y 84 años sufren osteoporosis (133).

Una revisión sistemática realizada por *Kanis et al* (134), observó que la incidencia estandarizada por edad de la fractura de cadera en los hombres fue aproximadamente la mitad de la observada en las mujeres (Figura 18).

Figura 18. Ratio de fractura de cadera por cada 100.000 personas/año según sexo



Fuente: “Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–56”

La pérdida de DMO, aumenta el riesgo de fractura por fragilidad, causando una importante morbi-mortalidad en aquellos pacientes que la sufren. Debido a la dificultad diagnóstica de la enfermedad antes de la aparición de una fractura, la mayoría de los registros recogen las fracturas osteoporóticas y su incidencia. Se estima que una de cada tres mujeres mayores de 50 años sufrirá una fractura por fragilidad (135,136), así como uno de cada cinco hombres (137). Durante el año 2000, se produjeron 9 millones de fracturas por fragilidad, de las cuales: 1,6 millones fueron de fémur; 1,7 millones de muñeca; 0,7 millones de húmero y 1,4 millones de columna vertebral sintomática (138).

En Norte América, 9,9 millones de personas sufren osteoporosis (139) y se calcula que llegará a alcanzar los 14 millones en 2020 (46). Una reciente campaña estadounidense evaluó la incidencia de fracturas en el periodo entre 2005-2025, concluyendo que 2 millones de fracturas por fragilidad al año ocurren en los EE.UU. De ellas, el 27% son vertebrales, 19% de muñeca, 14% de cadera, 7% pelvis y el 33% otros tipos (140,141). Un fenómeno similar se ha observado en los países vecinos: en Canadá alrededor de 30.000 personas se rompen la cadera al año (142) y en México, el número de fracturas de cadera aumentará de 30.000 en 2005 a más de 155.000 en 2050 (143).

En Sud América (143) se espera también un envejecimiento importante de sus habitantes. Actualmente, la población de 50 años o mayor, corresponden al 13% y 29% respectivamente, estimándose un incremento al 28% y 49% en el año 2050. En Argentina se esperan números similares a los de México mencionados anteriormente.

La población asiática (144) mayor de 65 años era del 5,3 % en el año 2005 esperándose un aumento de hasta un 9,3 % en el año 2025. De hecho, se estima que, en el año 2050, el 50% de las fracturas osteoporóticas tengan lugar en este continente. En China, 167 millones de personas eran mayores de 60 años en el 2009, esperándose un incremento hasta los 480 millones en el 2050 (145). En este país, 700.000 fracturas de cadera ocurren al año. Durante el periodo de 2002 al 2006, las alarmas se dispararon en Pekín ya que el porcentaje de personas mayores de 50 años que sufrió una fractura de cadera aumentó a un 58% en mujeres y 49% en hombres (146). Otro ejemplo es la India, donde 36 millones de personas tienen osteoporosis. En Japón, se estima una prevalencia entre el 3,4% y el 26,5% en personas con 40 años y mayores de 40 años respectivamente, de forma que en el año 2009, la osteoporosis afectaba entre 6,4 y 12,8 millones de japoneses (147,148). Además, de una manera similar al resto del mundo, la población envejecerá rápidamente, calculándose que el porcentaje de personas mayores de 65 años será del 32% en 2030, pasando al 40 % en 2050 (149).

En Asia Central y Europa del Este (150), territorio que corresponde fundamentalmente al país ruso, actualmente existen 14 millones de personas con osteoporosis. En el 2050, se espera que el 56% de las personas sean mayores de 50 años, lo cual conlleva a un aumento de sufrir dicha patología. Según la Federación Rusa el número de fracturas de cadera se estima que aumentará hasta un 23% en el 2030, llegando a los 144.000 casos anuales. En esta región, hay una falta clara de hospitalización en este tipo de fracturas, tratándose tan solo un 13% de los pacientes fracturados. Esto implica altas tasas de mortalidad en el primer año de la fractura, aproximadamente del 50%, en muchas ciudades rusas.

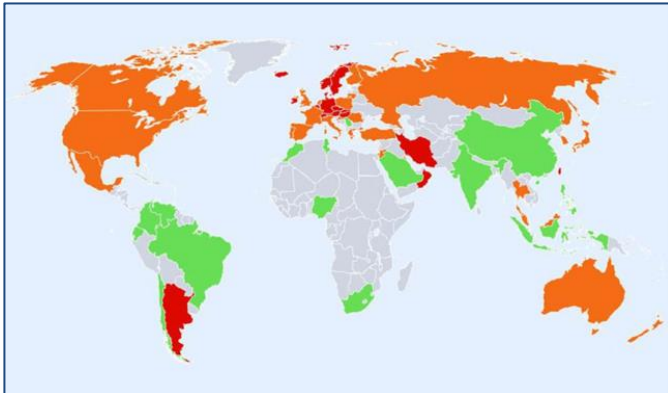
Un estudio reciente (151) que recogió datos sobre Oriente Medio y el continente africano, muestra valores de envejecimiento poblacional, aumentando las personas de más de 50 años de un 25% en el año 2011 a un 40% en el 2050. Como consecuencia directa, la

incidencia de fractura de cadera en esta zona será la más alta del mundo. Una ilustración clara del problema es Turquía, teniendo una cifra de 24.000 fracturas de cadera en 2010 e incrementándose en un 50% al final de dicha década.

Un trabajo (58) reciente que recoge datos epidemiológicos sobre 27 países de la Unión Europea destaca que se produjeron 3,5 millones de fracturas osteoporóticas durante el año 2010, de las cuales, 610.000 fueron de cadera, 520.000 vertebrales, 560.000 de muñeca y 1,8 millones correspondió a otras localizaciones. Dos tercios de estas fracturas fueron en mujeres.

Como muestran los datos epidemiológicos, la osteoporosis es una enfermedad prevalente cuya incidencia va a aumentar de manera exponencial en las próximas décadas en todo el mundo. En las siguientes figuras se muestra gráficamente el índice de fractura de cadera por países, en hombres y mujeres (Figura 19), así como la probabilidad de riesgo de sufrirla en 10 años a nivel mundial (Figuras 20, 21 y 22) (134).

Figura 19. Fractura de cadera en mujeres y hombres en diferentes países del mundo categorizada por riesgo



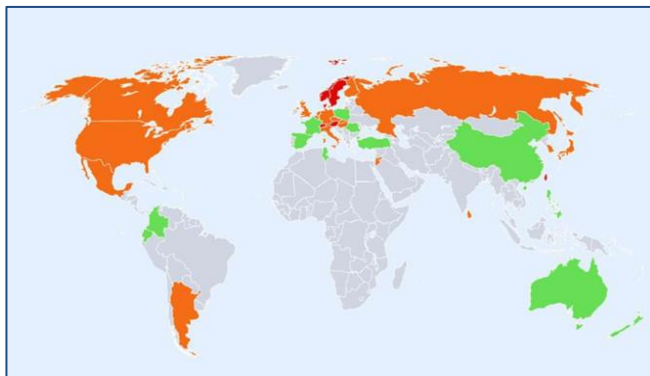
Rojo: incidencia anual estimada de >250/100.000

Naranja: incidencia anual estimada de 150-250/100.000

Verde: incidencia anual estimada de <150/100.000

Fuente: "Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239-56"

Figura 20. Probabilidad en 10 años de fractura osteoporótica en hombres mayores de 65 años con una fractura por fragilidad previa (sin otros antecedentes de riesgo) y con un umbral de osteoporosis definido por T-score $>2,5$ DE

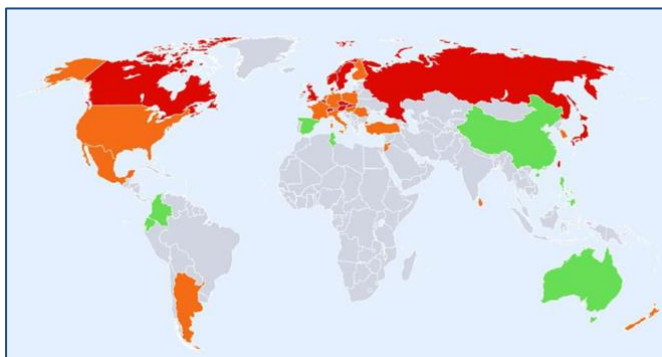


Rojo: Alta probabilidad (>15%)

Naranja: Moderada probabilidad (10-15%)

Verde: Baja probabilidad (<10%)

Figura 21. Probabilidad en 10 años de fractura osteoporótica en mujeres mayores de 65 años con una fractura por fragilidad previa (sin otros antecedentes de riesgo) y con un umbral de osteoporosis definido por T-score $>2,5$ DE



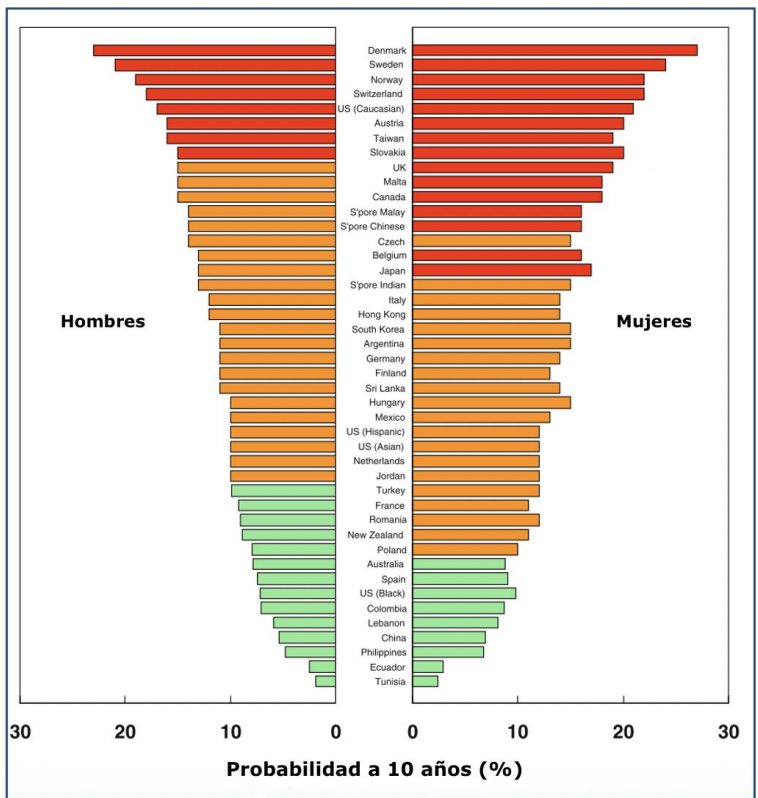
Rojo: Alta probabilidad (>15%)

Naranja: Moderada probabilidad (10-15%)

Verde: Baja probabilidad (<10%)

FIGURAS 20 Y 21: Fuente: "Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–56"

Figura 22. Probabilidad en 10 años de fractura osteoporótica en hombres y mujeres mayores de 65 años con una fractura por fragilidad previa (sin otros antecedentes de riesgo) y con un umbral de osteoporosis definido por T-score >2,5 DE, por países



Rojo: Alta probabilidad (>15%)

Naranja: Moderada probabilidad (10-15%)

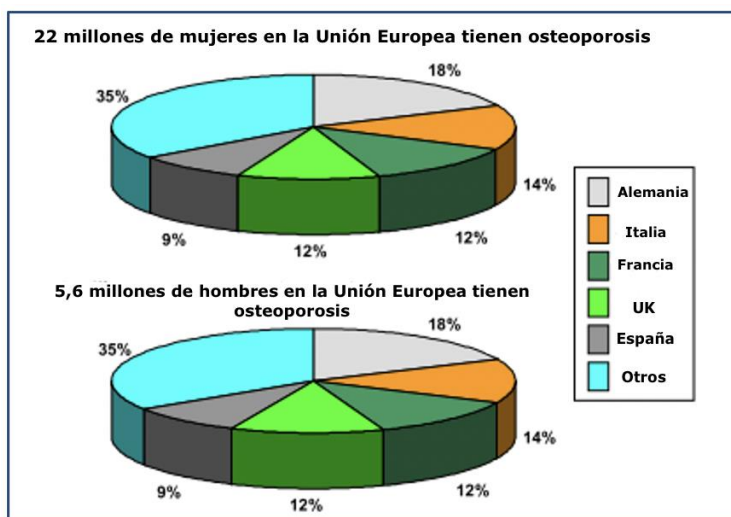
Verde: Baja probabilidad (<10%)

Fuente: “Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–56”

IV.1.2 Marco Europeo-España

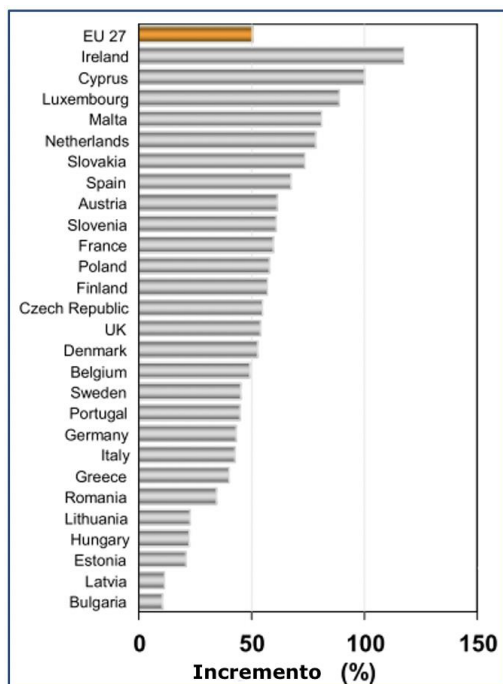
En la Unión Europea (58) se calculó que 27,6 millones de personas, 22 mujeres y el resto varones, padecían osteoporosis en el año 2010 (Figura 23). Europa sufre la tercera parte de las fracturas por fragilidad que acontecen en el mundo, que equivalen a 3,5 millones. De ellas, 610.000 afectan a la cadera, 520.000 son vertebrales y 560.000 son de muñeca. Además, el envejecimiento poblacional europeo es evidente (Figura 24) y se prevé, por tanto, un aumento de la incidencia de la osteoporosis.

Figura 23. Prevalencia según mujeres y hombres de osteoporosis en 5 países de la Unión Europea en 2010



Fuente: figura del artículo de "Hernlund et al.(58). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)". Datos extraídos de (1).

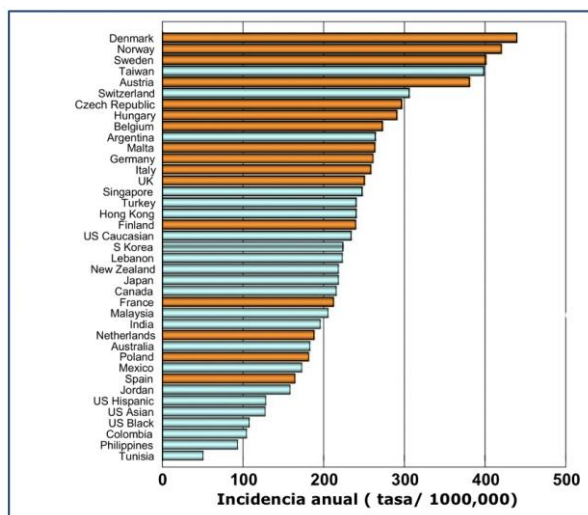
Figura 24. Incremento poblacional previsto por país de personas mayores de 65 años en la Unión Europea



Fuente: figura del artículo de "Hernlund et al.(58). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)". Datos extraídos de (1).

Según los datos globales de *Kanis et al* (134), los países con tasas más altas de fractura de cadera fueron Dinamarca (574/100,000), Noruega (563), Suecia (539) y Austria (501) (Figura 25). En países vecinos a España, el índice de nuevas fracturas osteoporóticas registradas en 2010 también fue considerable, siendo de 377.000 en Francia y 465.000 en Italia.

Figura 25. Incidencia anual de fractura de cadera en hombres y mujeres de países seleccionados y estandarizados sobre la población mundial en 2010



Fuente: figura del artículo de "Hernlund et al. (58). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)". Datos extraídos de (1).

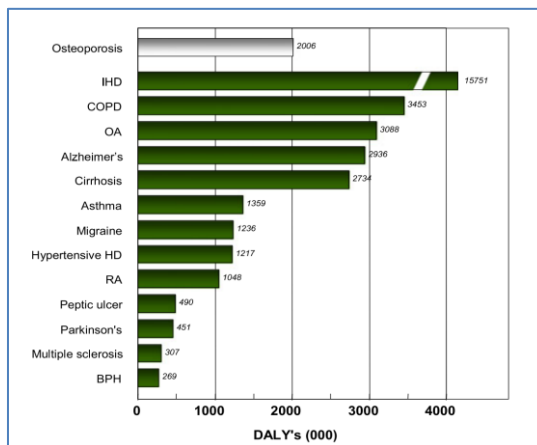
En España, se estima (59,152) que la osteoporosis afecta al 22% de mujeres y 6 % de hombres mayores de 50 años. Otro trabajo (153) calcula que la prevalencia de osteoporosis postmenopáusica en mujeres entre 60-69 años y 70-79 años es del 25% y del 40%, respectivamente.

En nuestro país, debido a la falta de un registro nacional de fracturas osteoporóticas, los resultados se evalúan según estudios realizados a partir de los registros por Comunidades Autónomas (CCAA). Un estudio (154) calculó, a partir de datos obtenidos en 19 CCAA, que ocurren aproximadamente 36.000 fracturas de cadera al año en pacientes mayores de 65 años (90,5% del total de fracturas de cadera). Un reciente trabajo europeo (59) estandariza los valores obtenidos en España a partir de las CCAA según los 27 países de la Unión Europea. En el año 2010, se calcularon 204.000 fracturas nuevas: 40.000 de cadera, 30.000 vertebrales sintomáticas, 30.000 de muñeca y 104.000 de otro tipo. El 68% de estas fracturas se produjeron en mujeres. Además, se estimó el número de personas de más de 50

años que ya habían presentado una fractura osteoporótica previa al año 2010, fueron de 211.000 (1,32%) para fracturas de cadera y de 212.000 (1,34%) para fractura clínica de columna vertebral.

El impacto en la calidad de vida que causa la osteoporosis se puede calcular a partir de los “Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD o DALY en inglés)”. En Europa, las fracturas osteoporóticas representan 2 millones de AVAD por año, más de lo que representan enfermedades bien conocidas como la hipertensión o la artritis reumatoide (58) (Figura 26). Además, se ha estimado que protagoniza mayor morbilidad y mortalidad que cualquier cáncer, a excepción del cáncer de pulmón (Figura 27). De las diferentes fracturas osteoporóticas, se conoce que la de cadera es la que mayor impacto clínico representa. En la figura 28 se muestra este impacto según los AVAC (QALY en inglés), que equivale a un año en perfecto estado de salud. En España, el número total de AVAC perdidos por fractura se estima que aumentará de 70.800 en 2010 a 89.000 en 2025, lo que corresponde a un aumento del 26% (59).

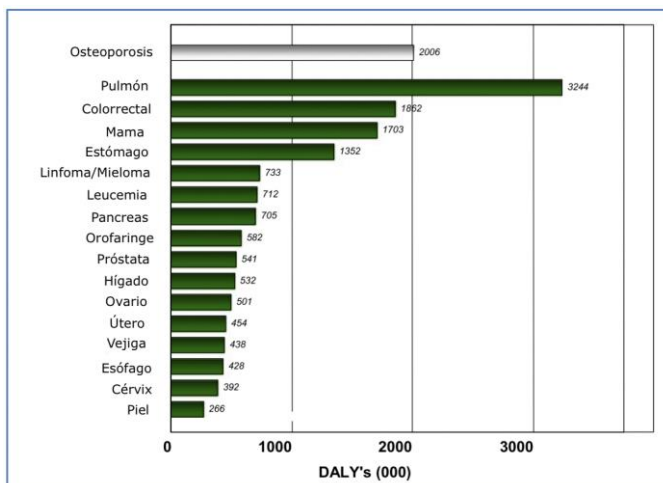
Figura 26. Impacto en la calidad de vida según AVAD de enfermedades no transmisibles en Europa en 2002



Siglas traducidas del inglés: IHD: cardiopatía isquémica, COPD: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, OA: osteoartritis, HD: enfermedad cardíaca, RA: artritis reumatoide, BPH: hiperplasia benigna de próstata

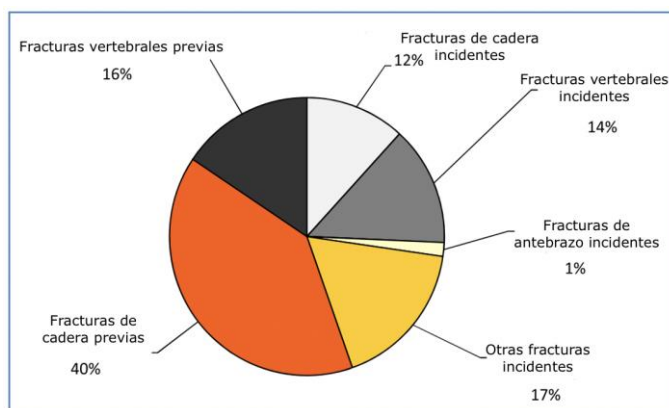
Fuente: figura del artículo “Hernlund et al. (58). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)”

Figura 27. Impacto en la calidad de vida según AVAD de la osteoporosis y cánceres específicos en Europa en 2002



Fuente: figura del artículo “Hernlund et al. (58). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)”

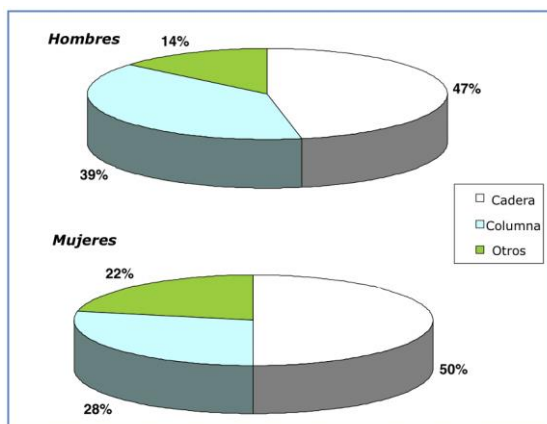
Figura 28. Proporción de AVAC perdidos por incidencia de fractura y fractura previa en la Unión Europea en 2010



Fuente: figura del artículo “Hernlund et al.(58). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)”

Tras el ajuste de comorbilidades, los datos de mortalidad directa por una fractura osteoporótica estimados en el 2010 en Europa fueron de 20.100 y 22.700 en hombres y mujeres, respectivamente (58). La mayoría se produjeron en Alemania y Reino Unido. Según el tipo de fractura (cadera, vertebral y otras) se atribuyeron 11.000, 6.000 y 5.000 fallecimientos en mujeres; y 9.000, 8.000 y 3.000 en hombres. En España, el número de fallecidos directos por fractura osteoporótica en 2010 fue de 2.550, representando 1.289 por fractura de cadera, 719 por FxV y 542 otras (Figura 29). El 53% de las muertes ocurrieron en mujeres (59).

Figura 29. Proporción de fallecidos según el tipo de fractura osteoporótica en hombres y mujeres, respectivamente, en España en el 2010



Fuente: "Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8(1-2):195-218"

Por lo tanto, la osteoporosis representa un problema importante tanto para la salud de los pacientes como para la salud pública.

IV.2 Consecuencias económicas en la Salud Pública

La osteoporosis y sus consecuentes fracturas producen un impacto clínico en los pacientes provocando dolor, invalidez, disminución de su bienestar social y calidad de vida e incluso la muerte. Se estima que la población mayor de 50 años en España incrementará

en un 35% del 2010 con respecto al 2025, es decir de 15,9 millones a 21,5 millones en 2025 respectivamente (59). Como consecuencia, el número total de fracturas osteoporóticas ascenderá de 204.000 en 2010 a 286.000 en 2025.

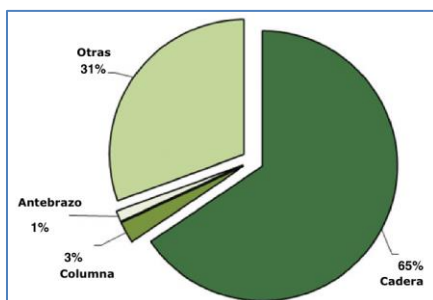
Con el aumento previsible de las fracturas, se producirá un incremento del coste sanitario. Un estudio (155) calculó que en el año 1990, se produjeron en Europa 2,7 millones de fracturas osteoporóticas, causando un coste directo de 36 billones de euros, de los cuales 24,3 billones fueron por fractura de cadera. Además, estimaron un aumento del coste a 76,8 billones de euros en el año 2050 (156). Otro estudio europeo (58), prevé un incremento del 25% de los costes de osteoporosis pasando de 37,4 billones de euros en 2010 a 46,8 billones en 2025.

En otras regiones del mundo, los costes ocasionados por las fracturas osteoporóticas son cantidades estremecedoras. En EE.UU., el gasto fue de 19 billones de dólares en 2005 con un previsión de 25,3 billones en 2025 (141). En Australia, se produjeron 140.822 fracturas osteoporóticas en 2012, cuyo coste fue de 2,75 billones de dólares y se pronostica un aumento a 3,84 billones en 2022 (157). En el continente asiático, China sufrió un gasto sanitario en 2010 de 9,5 billones de dólares americanos, con una previsión de duplicarse en número de fracturas y de costes en 2035 (158). Por otro lado, en Japón, se calcula que el coste sanitario de las fracturas osteoporóticas y los cuidados posteriores se encuentran entre 7,9 y 9,8 billones de dólares americanos con tendencia al incremento en los próximos años (159). Una reciente revisión sistemática de la literatura (160) en 4 países latinoamericanos (México, Brasil, Colombia y Argentina) calculó un total de 840.239 fracturas osteoporóticas en 2018 con un coste de 1,17 billones de dólares americanos, con un carga acumulativa a los 5 años de 6,25 billones.

Del mismo modo que en la calidad de vida, la fractura de cadera es la que mayor coste sanitario produce. El coste en España de una fractura de cadera es de aproximadamente 9.000 euros (59,161). Este coste es mayor que el provocado tras un ictus no mortal (4.638 euros) pero menor que el de un infarto de miocardio (162). En 2010 los costes totales por fractura de cadera fueron de 1.591 millones de euros, siendo el coste total de todas las fracturas por fragilidad de 2.842 millones (Figura 30) (59). *Bouza et al* (163) calcularon que el coste hospitalario

debido a las FxV en España en 2007 fue de 41 millones de euros. Otro trabajo (164), estudió el coste medio por paciente según el tipo de fractura ajustado en 2012, de 3 hospitales españoles siendo de 10.246 euros en las fracturas de cadera, 4.923 euros en las vertebrales y 2.457 en las de muñeca. En los tres tipos de fractura, el mayor coste fue por los ingresos y reingresos (Figura 31).

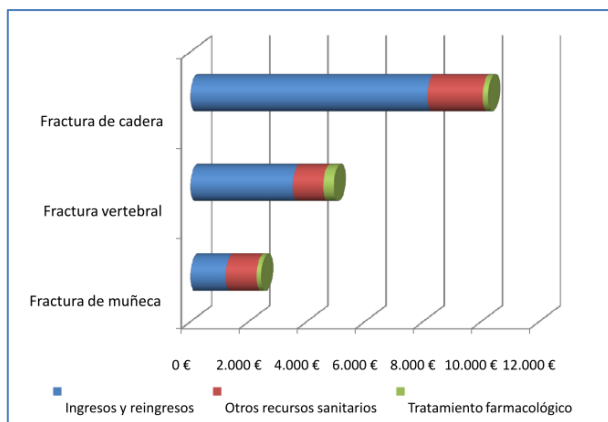
Figura 30. Porcentaje del coste según el tipo de fractura osteoporótica en España en el 2010



* Los costes de la prevención primaria y secundaria de la fractura no están incluidos

Fuente: "Svedbom A, Herlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8(1-2):195-218"

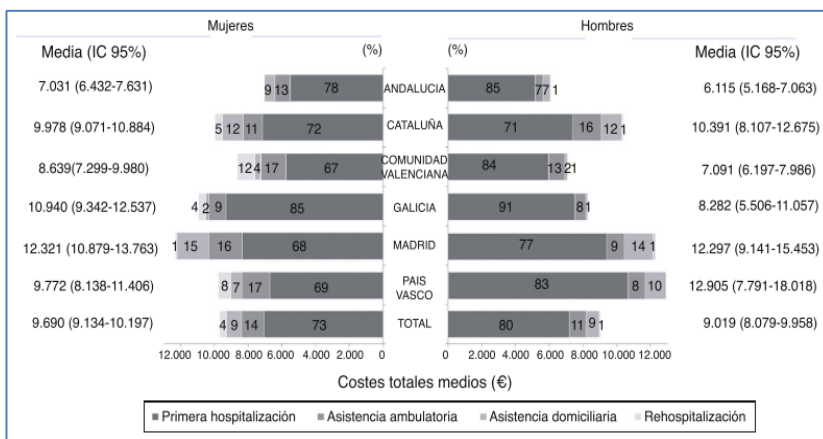
Figura 31. Coste medio por paciente para las fracturas de cadera, vertebrales y de muñeca en el año 2012



Fuente: "González Y, Sicras A, Larraínzar R, Sorio F, Canals L, Lizán L, Calvo E. Estimación de los costes sanitarios relacionados con las fracturas osteoporóticas en pacientes posmenopáusicas en España. Pharmacocon Span Res Artic. 2015. 12:1-9"

En nuestro país, cabe descartar la administración del sistema sanitario por los servicios regionales de salud de cada CCAA. Por ello, el coste sanitario de los procesos puede variar según la región en la que se encuentre el paciente. Un estudio reciente (165) analizó el coste que supone una fractura de cadera en 6 CCAA. Así, se observó que la Comunidad de Madrid y Cataluña, presentaron mayor gasto en sesiones de rehabilitación, asistencia domiciliaria y en residencias, probablemente a causa de una menor ayuda social y una mayor accesibilidad a estos servicios (Figura 32).

Figura 32. Costes totales directos durante el primer año tras la fractura de cadera por sexo y comunidad autónoma (euros 2012)



Fuente: "Bartra A, Caerio JR, Mesa Ramos M, Etxebarria Foronda I, Montejo J, Carpintero P, Sorio-Vilela F, Gatell S, Canals L en representación de los investigadores del estudio PROA. Coste de la fractura de cadera osteoporótica en España por comunidad autónoma"

Por tanto, el futuro impacto clínico y económico que la osteoporosis tendrá tanto a nivel mundial como en nuestro país no es desdeñable y debe ser considerado por las autoridades sanitarias para garantizar una asistencia médica adecuada y un sistema sanitario sostenible.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

V.1 Introducción

En este capítulo V se presentan los resultados de esta investigación, siguiendo el orden establecido en el *apartado II de metodología*.

En el primer apartado, *V.2 Estudio clínico*, se realiza una descripción de la muestra de pacientes estudiados que recibieron tratamiento con TPTD. Se expone la muestra antes y después del tratamiento, analizando los cambios sufridos tras finalizar la terapia. A continuación, se muestran los resultados del análisis de regresión lineal y logística, así como de supervivencia de las variables objeto, explicadas en la metodología.

En el segundo apartado, *V.3 Modelo coste-utilidad*, se detallan los resultados obtenidos con el modelo diseñado de Markov.

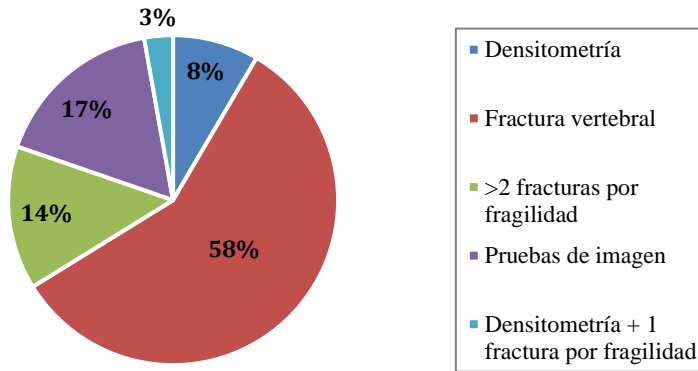
V.2 Estudio clínico

V.2.1 Descripción de la muestra inicial

Según los criterios de inclusión utilizados, el total de pacientes participantes en el estudio fue de 76, cuya edad media alcanzó los 75 años con un rango de 57-90 años. La mayoría de ellos fueron mujeres (92,1%). El ICE utilizado para la descripción de comorbilidades fue de una media 4,15 (rango 0-10), presentando un valor de 5 en el percentil 75, es decir, se trata de una muestra cuyos pacientes tenían un número alto de comorbilidades. La media del cálculo estimado de supervivencia a los 10 años de tratamiento fue del 42,9%.

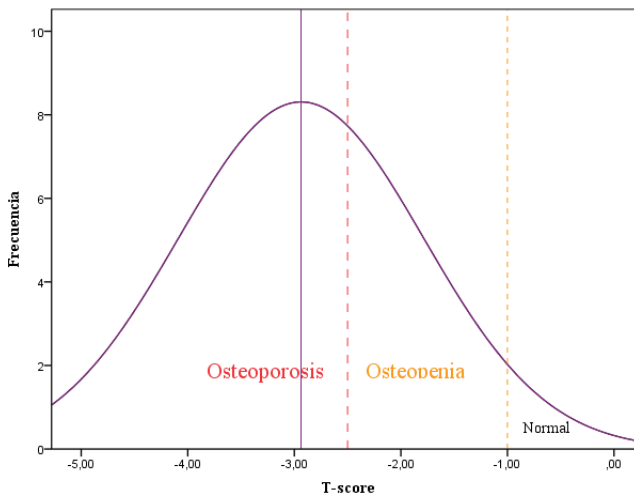
Los pacientes incluidos en el estudio tenían un valor de la EVA igual o mayor a 3, junto con uno de los criterios de inclusión descritos anteriormente en el *apartado II.2.3*. En la figura 33 se expone la distribución de estos criterios por los cuales los pacientes comenzaron tratamiento con TPTD. Como se puede comprobar, la mayor parte (58%) tenían FxV.

Figura 33. Criterios de inicio de tratamiento con TPTD en el estudio



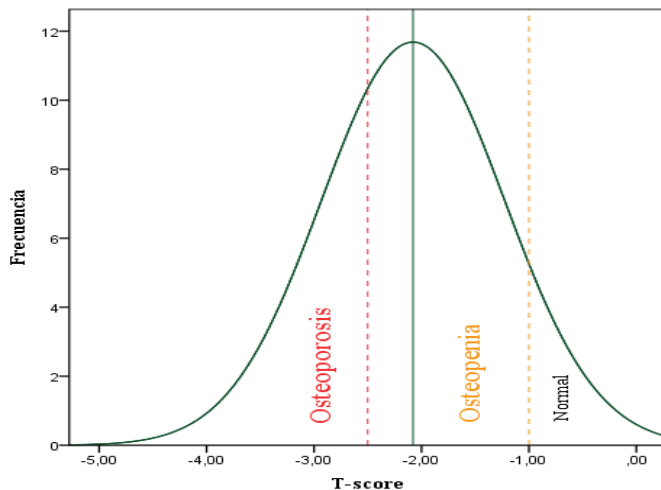
Se recogieron los datos de la DO de los pacientes a los que se realizó la prueba, previamente al tratamiento (32%). El valor medio de T-score a nivel de la columna y de la cadera fue de -2,94 DE y de -2,08 DE, respectivamente. Es decir, valores medios de osteoporosis en la columna y de osteopenia en la cadera o fémur proximal (Figuras 34 y 35).

Figura 34. Valores de densitometría en columna vertebral, previos al tratamiento con TPTD



*Media: Línea continua

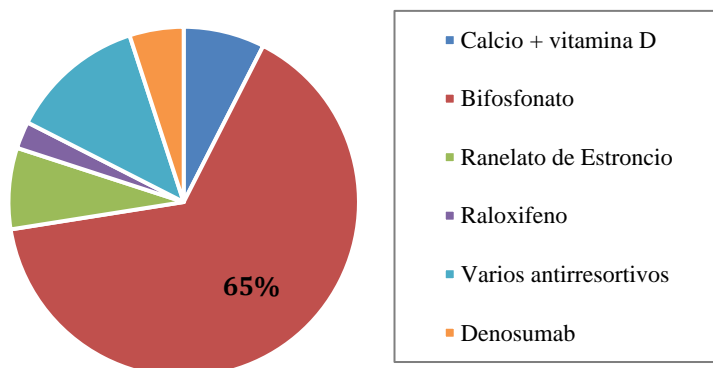
Figura 35. Valores de densitetría en fémur proximal, previos al tratamiento con TPTD



*Media: Línea continua

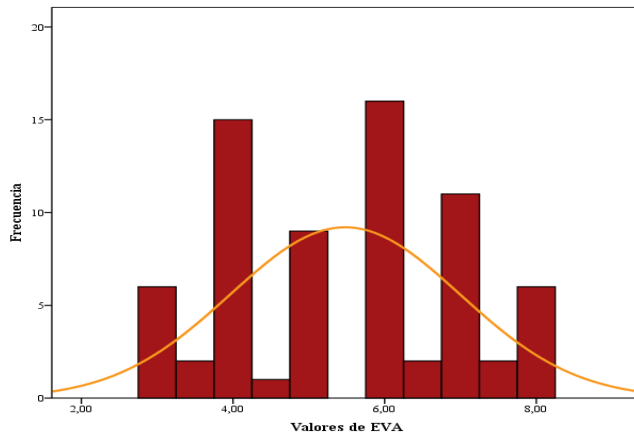
El 53,9% de los pacientes habían sido tratados previamente con alguna terapia farmacológica para la osteoporosis, y la mayoría de ellos (65%) con algún bifosfonato. En la figura 36 se pueden observar los diferentes tratamientos utilizados previamente en los pacientes.

Figura 36. Proporción y tipo de tratamiento aplicados en los pacientes que recibieron terapia farmacológica para la osteoporosis previa al estudio



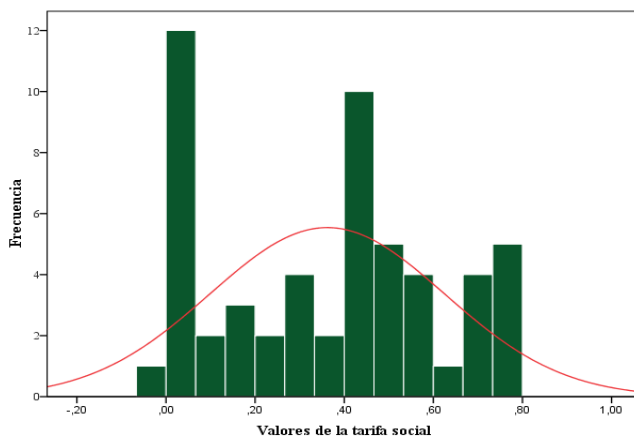
Se recogieron los valores de dolor previo al tratamiento. La media de dolor, según los valores de la EVA, fue de 5,47 (mínimo de 3 y máximo de 8), es decir, la media de los pacientes presentaba un dolor vertebral moderado previo al inicio de tratamiento (Figura 37).

Figura 37. Valores de la EVA de los pacientes, previos al tratamiento



La calidad de vida que los pacientes presentaban al inicio del estudio ha sido representada mediante el valor de la TS del cuestionario EQ-5D, explicada anteriormente (Figura 38). El valor medio de la TS fue de 0,36 con una DE de 0,26.

Figura 38. Valores de calidad de vida de los pacientes, previos al tratamiento, según el cuestionario EQ-5D



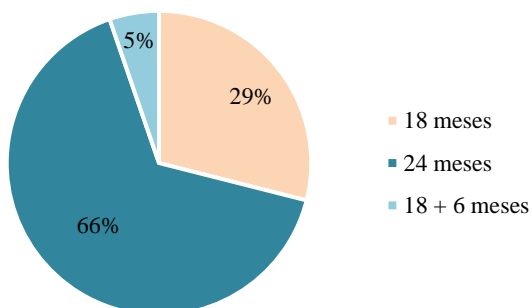
Como se puede ver en la tabla 12, de los 76 pacientes que participaron en el estudio, 54 habían sufrido alguna fractura previa al tratamiento. Concretamente, 15 habían padecido 2 fracturas previas y 2 pacientes sufrieron 3 fracturas previas. El total de fracturas presentadas fue de 73. Evaluando el tipo de fractura, la FxV fue la de mayor frecuencia. Así, se encontraron 49 FxV, 8 fracturas de radio distal, 5 fracturas de fémur proximal, 5 fracturas de húmero proximal y 6 en otras localizaciones.

Tabla 12. Características de la muestra inicial de pacientes objeto de estudio

Características	N=76
Edad, media años (σ)	75 (6,7)
Sexo femenino, n (%)	92,1
Índice de Charlson, media, (supervivencia 10 años, %)	4,15 (42,9%)
Dolor, valor de la EVA medio (rango)	5,47 (3-8)
Calidad de vida, valor medio TS (σ)	0,36 (0,26)
Densitometría, media T-score (σ)	
<i>Columna lumbar</i>	-2,94 (1,15) (n=24)
<i>Fémur proximal</i>	-2,08 (0,85) (n= 25)
Fractura previa, total pacientes (%)	54 (71%)
Fracturas previas = 2, total pacientes	15
Fracturas previas= 3, total pacientes	2
Total de fracturas previas	73
<i>Vertebral, n (%)</i>	49 (67%)
<i>Fémur proximal, n (%)</i>	5 (6,8%)
<i>Húmero, n (%)</i>	5 (6,8%)
<i>Radio distal, n (%)</i>	8 (10,9%)
<i>Otras, n (%)</i>	6 (8,2%)
Tratamiento osteoporótico previo, n (%)	53,9%
<i>Bifosfonato (%)</i>	65%
<i>Otros antirresortivos (%)</i>	13%
<i>Ranelato de Estroncio</i>	7%
<i>Calcio y vitamina D</i>	7%
<i>Denosumab</i>	5%
<i>Raloxifeno</i>	3%

La duración del tratamiento con TPTD según el momento de prescripción fue de 18 o de 24 meses. La pauta de 18 meses se prescribió a 26 pacientes, de los cuales 4 completaron la pauta de 24 meses tras los estudios publicados en 2008-2009 (44,45). Finalmente, 54 pacientes (71%) completaron la duración recomendada actualmente de 24 meses (Figura 39).

Figura 39. Pauta de tratamiento completada



De todos los pacientes incluidos en el estudio y que iniciaron el tratamiento, 12 no lo completaron por diferentes causas: 7 fallecieron durante el tratamiento, 2 tuvieron pérdidas de seguimiento y 3 presentaron reacciones adversas al fármaco. Estas reacciones adversas fueron menores: artralgias, dolor y debilidad en miembros inferiores.

V.2.2 Análisis de dolor, calidad de vida y aparición de fracturas tras el tratamiento en la muestra analizada

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes que no completaron el estudio fueron un total de 12 y, en consecuencia, se descartaron para el análisis del trabajo. Por tanto, la muestra final utilizada para este análisis fue de 64 pacientes. A continuación, se describen de nuevo los valores de dolor previo, calidad de vida previa y fracturas previas que presentaron los pacientes que terminaron el tratamiento. Estos valores serán objeto del estudio y se contrastarán con los resultados obtenidos tras el tratamiento.

Valoración del dolor

El valor medio de la EVA previo al tratamiento (Figura 40) fue de 5,51 \pm 1,5 y el valor medio de la EVA posterior fue de 3,41 \pm 1,3 (Figura 41). Por tanto, el valor medio del dolor se redujo en 2,1 puntos sobre la EVA. Se observó una mejoría clínica del dolor en un total de 54 pacientes (84%).

Figura 40. Valores de la EVA de los pacientes que completaron el estudio, previos al tratamiento

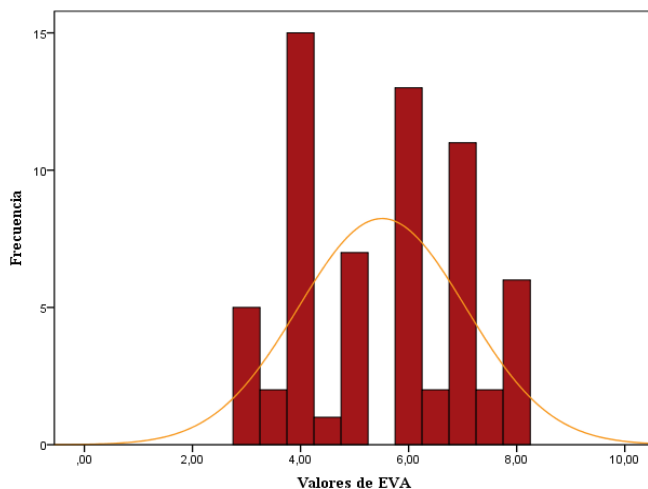
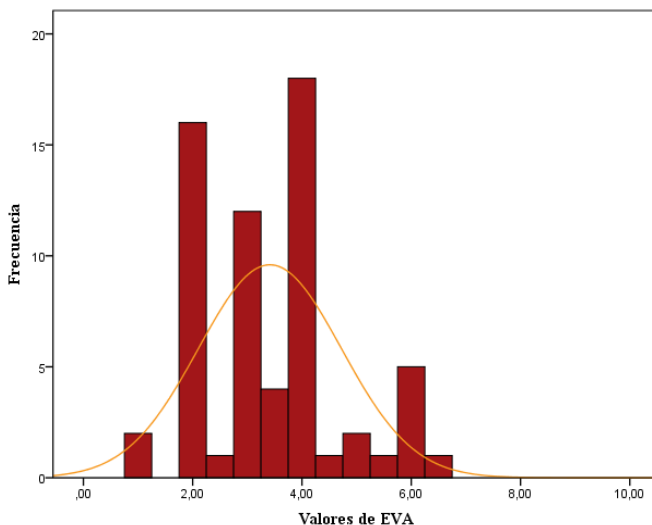
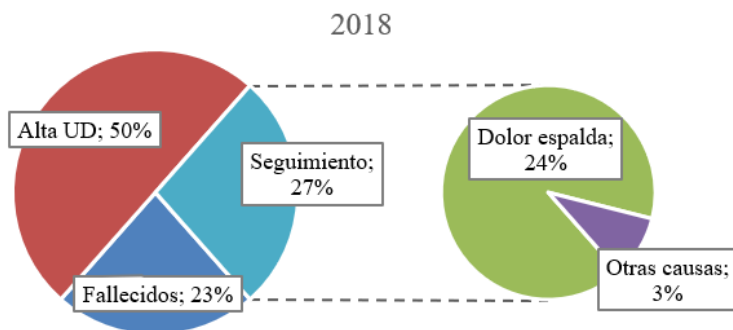


Figura 41. Valores de la EVA de los pacientes, posteriores al tratamiento



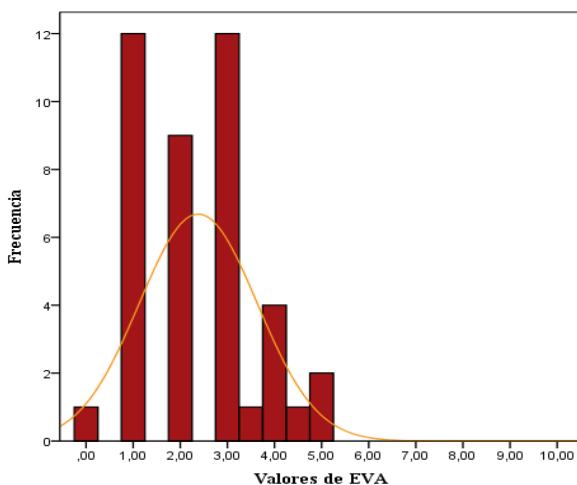
Al finalizar el seguimiento del estudio en el año 2018, 18 (23%) pacientes del total de la muestra habían fallecido, quedando solo vivos 46, de los cuales, 39 (50%) pacientes habían sido dados de alta por la Unidad del Dolor. El 90% (24% de la muestra analizada) de los 7 (27%) restantes que continuaban en seguimiento en la consulta, era por dolor de espalda (Figura 42).

Figura 42. Estado de los pacientes de la muestra analizada en el año 2018



En 2018, se revisó de nuevo el dolor que presentaban los pacientes en ese mismo año. Se contactó con 42 pacientes de los 46 que habían completado el tratamiento y no habían fallecido. El valor de la EVA medio fue de 2,38 con una DE de 1,25 (Figura 43).

Figura 43. Valores de la EVA posteriores al tratamiento, en 42 de los 46 pacientes supervivientes en 2018



Valoración de la calidad de vida

El valor medio de la TS se incrementó tras el tratamiento, pasando de una TS previa de $0,358 \pm 0,26$ a $0,549 \pm 0,30$. Esto indica, que el tratamiento aumentó la calidad de vida de los pacientes, calculándose una mejora en el 70% de ellos (Figuras 44 y 45).

Figura 44. Valores de calidad de vida de los pacientes, previos al tratamiento

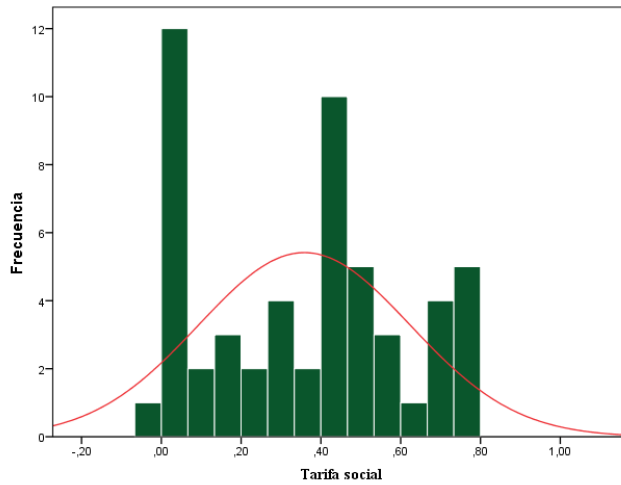
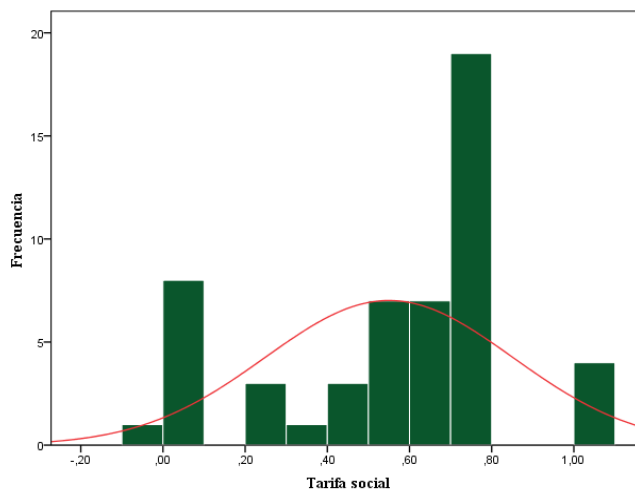
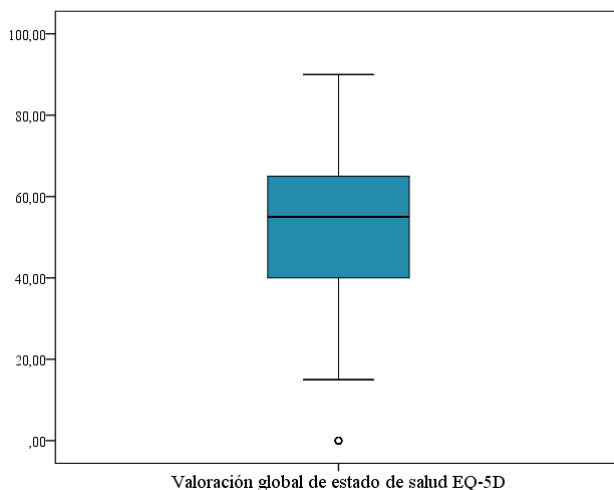


Figura 45. Valores de calidad de vida de los pacientes, posteriores al tratamiento



Se recogió la valoración global del estado de salud según la escala visual del cuestionario EQ-5D tras finalizar el tratamiento con TPTD. La media del estado de salud fue del 50%, y la división en percentiles se expone en la figura 46. Tras preguntarles a los pacientes, el 63% de ellos afirmaron que percibieron una mejora de la calidad de vida tras la administración del fármaco.

Figura 46. Valoración global del estado de salud EQ-5D por cuartiles, al finalizar el tratamiento



Valoración de las fracturas

Antes del tratamiento, de los 64 pacientes analizados, 47 pacientes (73% de la muestra) habían sufrido una fractura, sumando un total de 64 fracturas, ya que varios pacientes sufrieron más de 1 fractura. Entre ellas, 43 fracturas fueron vertebrales, 6 de radio distal, 4 de fémur proximal, 5 de húmero proximal y 6 en otras localizaciones (Figura 47). Durante el tratamiento, 4 pacientes presentaron una fractura (2 de húmero proximal, 1 de radio distal y 1 en columna lumbar).

Después del tratamiento, 11 pacientes (17%) sufrieron al menos una fractura (Figura 48). Todos ellos habían sufrido una fractura previa al tratamiento, excepto uno. *Fueron un total de 21 fracturas: 2 vertebrales, 5 de radio distal, 6 de fémur proximal, 2 de húmero proximal y 6 en otras localizaciones.*

Figura 47. Pacientes con fracturas previas al inicio del tratamiento

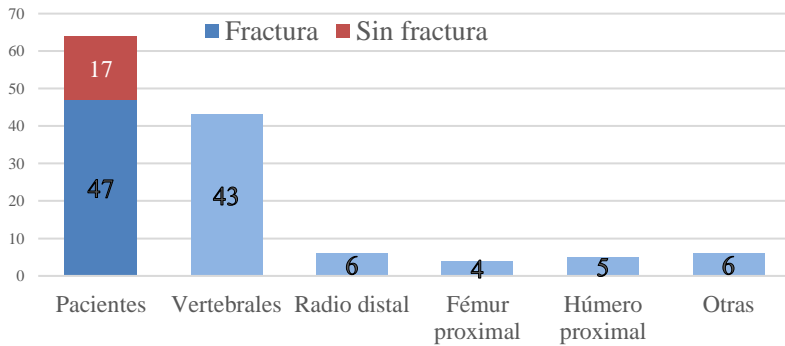
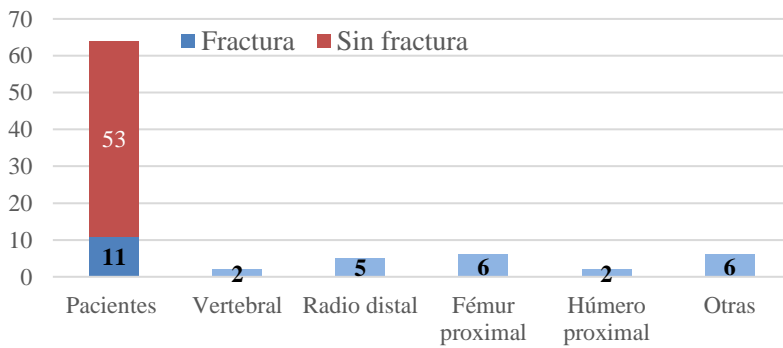
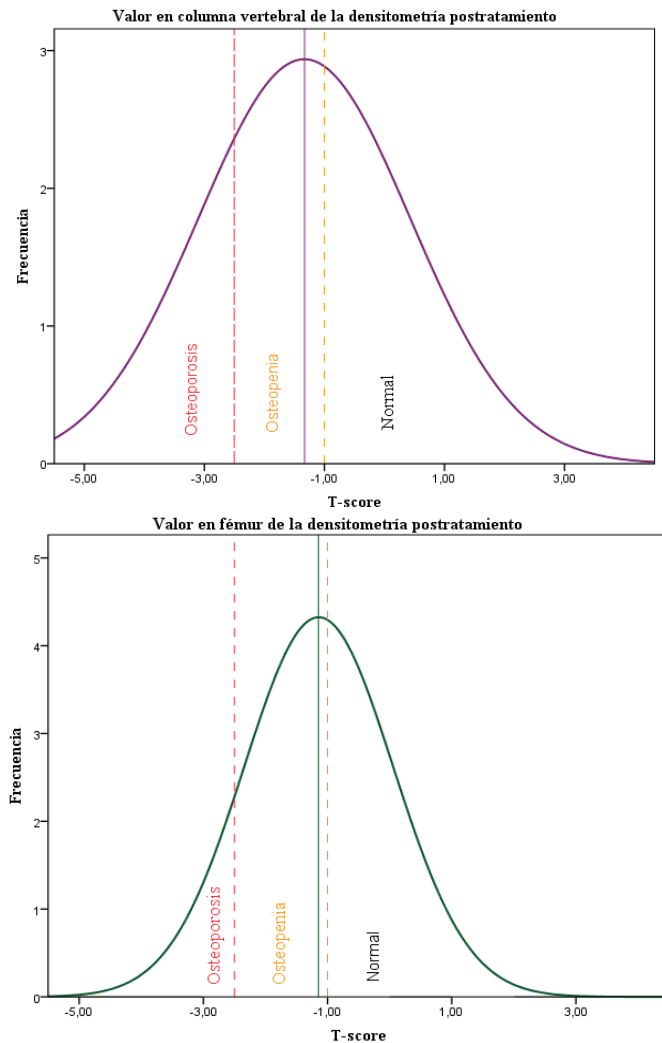


Figura 48. Pacientes con fracturas después del tratamiento



Del total de la muestra, solo al 18% de los pacientes se les solicitó una DO para valorar la DMO después del tratamiento. De ellos, el valor medio de T-score en la columna fue de - 1,33 y de -1,14 en el fémur (Figura 49).

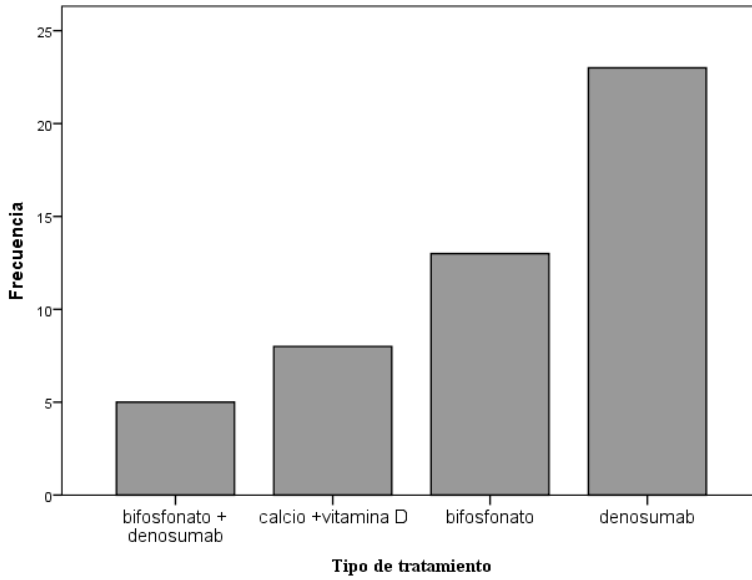
Figura 49. Valores de DO en columna y fémur proximal de algunos pacientes, tras el tratamiento con TPTD



Media: línea continua

Después de finalizar el tratamiento con TPTD, el 62% de los pacientes continuaron con otra terapia farmacológica para la osteoporosis (Figura 50).

Figura 50. Tipo de terapia farmacológica posterior al tratamiento con TPTD, para el 62% de los pacientes



V.2.3 Análisis de regresión lineal y logística

Regresión lineal

Dolor

En los resultados de la regresión lineal (Tabla 13) el coeficiente de la **variable explicativa EVA previa (EVAPREV) que explica la MEVA es positivo para el total de pacientes** (0,583 puntos $p=0,000$). Esto significa que, **a mayor EVAPREV (mayor dolor), la mejoría del dolor es mayor; por cada punto de EVAPREV, el dolor mejora o se reduce en 0,583 puntos.**

Después se muestran los resultados de la regresión lineal estratificando la muestra según las variables (Tabla 13): **fractura previa (sí/no), edad (< 75 años y \geq 75 años) y tratamiento previo (sí/no). En todos ellos, la variable explicativa EVAPREV que explica la MEVA es positivo, es decir, hay una mejora del dolor.**

Distinguiendo entre los pacientes con y sin **fractura previa**, la mejora se mantiene igual (0,593 $p=0,000$ vs 0,592 $p=0,000$).

Según la **edad**, los pacientes < 75 años obtienen una mejora ligeramente mayor que los \geq 75 años (0,594 $p=0,000$ vs 0,561 $p=0,000$).

Por último, los pacientes que recibieron **tratamiento previo** al estudio para la osteoporosis, obtienen una mejora destacable con respecto a los que no tomaron (0,757 $p=0,000$ vs 0,345 $p=0,023$); es decir, por cada punto de EVAPREV, el dolor mejora o se reduce en 0,757 puntos en aquellos que tomaron tratamiento, con respecto a los que no, cuya mejora del dolor es de 0,345 puntos, y con una significación estadística mayor.

Tabla 13. Resultados del análisis de regresión lineal para la EVA

Variables explicativas	Variables a explicar	
	MEVA (Mejora valor EVA)	
	Coefficiente β	<i>p</i> -valor
TOTAL		
EVAPREV	0,583	0,000
Constante	-1,188	0,035
F	36,301	0,000
R ² corregida	0,355	
FRACTURA		
<i>Con fractura previa</i>		
EVAPREV	0,593	0,000
Constante	-1,135	0,102
F	23,926	0,000
R ² corregida	0,328	
<i>Sin fractura previa</i>		
EVAPREV	0,592	0,002
Constante	-1,552	0,110
F	14,819	0,002
R ² corregida	0,463	
EDAD		
<i>Edad < 75 años</i>		
EVAPREV	0,594	0,000
Constante	-1,528	0,057
F	19,031	0,000
R ² corregida	0,392	
<i>Edad ≥ 75 años</i>		
EVAPREV	0,561	0,000
Constante	-0,845	0,283
F	17,366	0,000
R ² corregida	0,319	
TRATAMIENTO PREVIO		
Sí		
EVAPREV	0,757	0,000
Constante	-2,049	0,01
F	35,358	0,000
R ² corregida	0,488	
No		
EVAPREV	0,345	0,023
Constante	-0,123	0,876
F	5,825	0,023
R ² corregida	0,152	

Calidad de vida

Como se puede ver en la tabla 14, el coeficiente de la variable explicativa TS previa (TSPREV) que explica la MTS es negativo para el **total de la muestra** ($-0,458$ $p=0,003$). Esto indica que en **los pacientes con peor estado inicial (TSPREV más baja), la MTS es mayor que en pacientes con mejor estado de salud inicial (TSPREV más alta)**. La TS aumenta en **0,00458** puntos por cada 0,1 puntos de TSPREV, respectivamente. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos para la MEVA.

A continuación, en la misma tabla 14 se muestran los resultados de la regresión lineal estratificando la muestra según las variables: **fractura previa (sí/no), edad (< 75 años y ≥ 75 años) y tratamiento previo (sí/no)**.

En los pacientes con **fractura previa**, los valores de la MTS son de **- 0,363** ($p=0,05$) para los que presentan fractura **frente a los que no, - 0,638** ($p=0,025$). Ambos casos la **TS mejora** en aquellos pacientes con peor estado de salud, **siendo mayor en aquellos que no presentan fractura previa**, cuya mejora es de **0,00638** puntos por cada 0,1 puntos de TSPREV, frente a aquellos con fractura inicial, **0,00363**, y con una significación estadística mayor.

Según la **edad**, los **pacientes < 75 años** obtienen un valor de MTS de **-0,487** ($p=0,000$) frente a los **≥ 75 años** cuya mejora de la calidad de vida fue prácticamente nula y no significativa (**-0,009** $p=0,9$). Es decir, los pacientes de menor edad mejoran su calidad de vida, la TS mejora **0,00487** puntos por cada 0,1 puntos de TSPREV, sin embargo, los pacientes mayores no obtienen mejoría.

Por último, tanto los pacientes que recibieron **tratamiento previo** al estudio para la osteoporosis como los que no, en ambos la variable explicativa TSPREV que explica la MTS es negativa, **pero no se obtiene significación estadística** (**-0,349** $p=0,113$ vs **-0,541** $p=0,031$).

Tabla 14. Resultados del análisis de regresión lineal para la TS

Variables explicativas	Variable a explicar	
	MTS (Mejora tarifa social)	
	Coefficiente β	<i>p</i> -valor
TOTAL		
TSPREV	-0,458	0,003
Constante	0,394	0,000
F	9,501	0,003
R ² corregida	0,141	
FRACTURA		
Con fractura previa		
TSPREV	-0,363	0,05
Constante	0,377	0,000
F	3,855	0,05
R ² corregida	0,075	
Sin fractura previa		
TSPREV	-0,638	0,025
Constante	0,423	0,002
F	6,240	0,025
R ² corregida	0,247	
EDAD		
Edad < 75 años		
TSPREV	-0,487	0,000
Constante	0,529	0,000
F	24,311	0,000
R ² corregida	0,514	
Edad ≥ 75 años		
TSPREV	-0,009	0,969
Constante	0,320	0,000
F	0,002	0,969
R ² corregida	-0,36	
TRATAMIENTO PREVIO		
Sí		
TSPREV	-0,349	0,113
Constante	0,374	0,000
F	2,677	0,113
R ² corregida	0,057	
No		
TSPREV	-0,541	0,031
Constante	0,418	0,002
F	5,281	0,031
R ² corregida	0,157	

Regresión logística

Los resultados de la regresión logística (Tabla 15) obtenidos para explicar una MEVA>2, MEVA>3 y MEVA>4 puntos, indican que estas **mejorías de la EVA sólo se explican por la variable explicativa EVAPREV**. A medida que aumenta la EVAPREV, hay probabilidad de obtener una mejoría de la EVA en todos los casos (MEVA>2, MEVA>3, MEVA>4), y la probabilidad de lograr mejorías más altas con el tratamiento es mayor. **Así, para el total de pacientes**, un aumento de la EVAPREV en 1 punto, respecto a una EVAPREV de 0 puntos, tiene una probabilidad de mejorar la EVA, en más de 2 puntos (**OR=1,766; p=0,002**), menor que de mejorar en más de 3 puntos (**OR=2,072; p=0,001**), y ambas menores que de mejorar en más de 4 puntos (**OR=3,203; p=0,02**). Es decir, los pacientes con una EVAPREV mayor, tienen una probabilidad de mejora más alta tras el tratamiento.

Posteriormente, se ha realizado el análisis de regresión logística estratificando la muestra según las variables: **fractura previa (sí/no)**, **edad (< 75 años y ≥ 75 años) y tratamiento previo (sí/no)**. En dicho análisis, los pacientes con fractura previa, su probabilidad de mejora (MEVA>2, MEVA>3, MEVA>4) es mayor frente a los que no tuvieron fractura previa, cuya mejora no fue estadísticamente significativa. En aquellos pacientes con fractura previa, su probabilidad de mejorar la EVA en más de 2 puntos (**OR=2,089; p=0,003**) es menor que de mejorar en más de 3 puntos (**OR=2,553; p=0,001**), y ambas menores que de mejorar en más de 4 puntos (**OR=2,827; p=0,006**). Es decir, los pacientes con fractura previa y valores de EVAPREV más altos, tienen una probabilidad de mejora mayor que el resto.

La variable **edad no presenta resultados estadísticamente significativos en la regresión logística**. Este resultado está en consonancia con la regresión lineal, ya que ambos grupos obtuvieron una mejora similar del dolor con la misma significación estadística.

Según el **tratamiento previo** recibido, los pacientes que lo tomaron obtuvieron una probabilidad de mejora mayor (y con resultados estadísticamente significativos) frente a los que no, cuyos resultados no son significativos. Hay que recordar que, en la regresión lineal, ambos grupos sí que tuvieron resultados significativos; pero en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento su significación estadística fue muy baja y la R² también; posiblemente, por ello, los

resultados de la regresión logística no fueron significativos. Así pues, **los pacientes que recibieron tratamiento previo para la osteoporosis tienen mayor probabilidad de mejora del dolor** y su probabilidad de mejorar la EVA en más de 2 puntos (**OR=2,398; $p=0,004$**) es menor que de mejorar en más de 3 puntos (**OR=2,595; $p=0,003$**), y ambas menores que de mejorar en más de 4 puntos (**OR=3,417; $p=0,011$**).

Con estos resultados, se puede decir que la mejora del dolor, que solo se explica con la variable EVAPREV, presenta una mayor probabilidad de mejora en pacientes con mayor dolor, y además, hayan recibido tratamiento previo y presentado una fractura previa.

Tabla 15. Resultados de análisis de regresión logística del dolor

Variables a explicar	Variable explicativa	
	EVAPREV	
	OR (IC95%)	p-valor
TOTAL		
MEVA>2	1,766 (1,22-2,55)	0,002
MEVA>3	2,072 (1,37-3,12)	0,001
MEVA>4	3,203 (1,54-6,65)	0,002
FRACTURA		
Con fractura previa		
MEVA>2	2,089 (1,27-3,42)	0,003
MEVA>3	2,553 (1,47-4,41)	0,001
MEVA>4	2,827 (1,35-5,88)	0,006
Sin fractura previa		
MEVA>2	1,374 (0,75-2,49)	0,298
MEVA>3	1,599(0,74-3,44)	0,231
MEVA>4	43,61	0,133
EDAD		
Resultados sin significación estadística		
TRATAMIENTO OSTEOPORÓTICO PREVIO		
Sí		
MEVA>2	2,398 (1,315-4,372)	0,004
MEVA>3	2,595 (1,386-4,859)	0,003
MEVA>4	3,417 (1,319-8,849)	0,011
No		
MEVA>2	1,316 (0,810-2,140)	0,268
MEVA>3	1,584 (0,898-2,793)	0,112
MEVA>4	2,898 (0,841-9,993)	0,092

Por otro lado, se ha realizado un análisis de regresión logística para explicar la probabilidad de presentar una fractura posterior al tratamiento (Tabla 16). **Para el conjunto de pacientes, la aparición de fractura posterior se explica con la variable duración del tratamiento**, cualitativa dicotómica (18 meses/ 24 meses), cuyo resultado es **OR=0,177 (IC 95%: 0,04–0,70) $p=0,01$** . Al ser un valor inferior a 1, se calcula su inversa para explicar una asociación positiva ($1/0,177= 5,64$). Es decir, **la pauta de duración de 18 meses de tratamiento presenta 5,64 veces más riesgo de presentar una fractura posterior**.

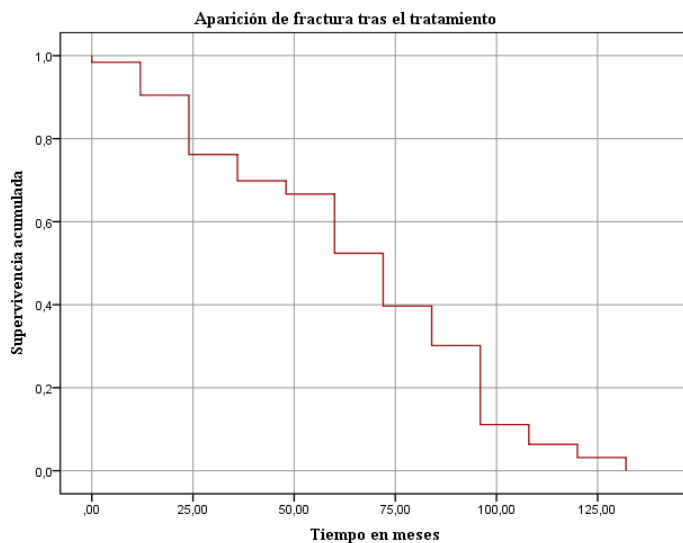
Tabla 16. Resultados de análisis de regresión logística de la fractura posterior

Variables explicativas	Variable a explicar	
	<i>Fractura posterior</i>	
	OR (IC 95%)	<i>p</i> -valor
<i>Duración</i>	0,177 (0,04-0,70)	0,014
<i>Tratamiento previo</i>	0,929	0,912
<i>Edad</i>	0,929	0,912
<i>Fractura previa</i>	4,103	0,195

V.2.4 Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier

Se estudió la aparición de fracturas de cada uno de los pacientes desde el fin del tratamiento con TPTD hasta la finalización del estudio en el 2018. El tiempo de seguimiento se recogió en meses y su mediana fue de 72 meses (6 años) con un rango de 0-132 meses. En la figura 51 se recoge el resultado del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para estudiar esta aparición. Los resultados concluyeron que, a los 24 meses del tratamiento, el 76% de los pacientes no habían sufrido ninguna fractura, con una mediana de 72 meses, es decir, a los 6 años la mitad de ellos no había sufrido ninguna fractura.

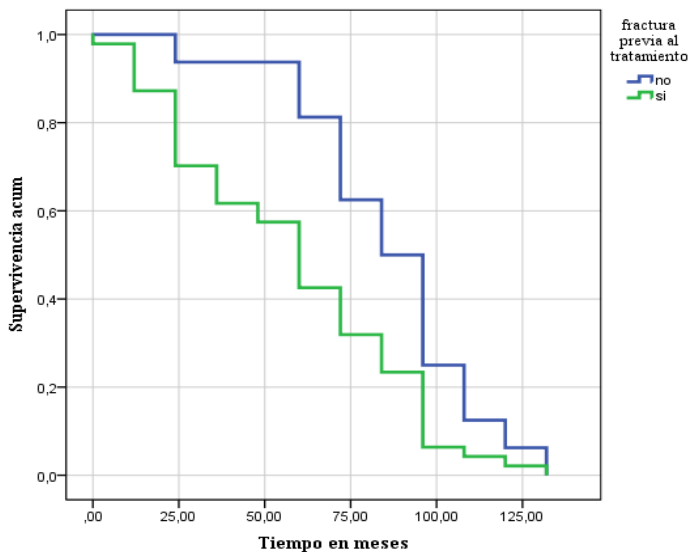
Figura 51. Pacientes con fractura tras el tratamiento, según el análisis de Kaplan Meier



	Estimación	Intervalo de confianza 95%	
Mediana	72	61,25	82,74

Igualmente, se analiza la aparición de fractura posterior al tratamiento, estratificando en dos grupos según si habían presentado una fractura previa o no (Figura 52). A los 2 años del tratamiento, el 93,8% de los pacientes que no habían sufrido una fractura previa, tampoco la habían sufrido posteriormente, mientras que en el grupo de pacientes que sí habían sufrido fractura previa, este porcentaje bajó al 70%. Las medianas fueron de 84 meses (7 años), frente a 60 meses (5 años), respectivamente, con una significación estadística de $p=0,018$. Al realizar una estimación del riesgo mediante el análisis de regresión de Cox, el resultado fue que los pacientes con una fractura previa tenían 1,77 veces mayor riesgo de sufrir una fractura posterior a pesar del tratamiento con TPTD.

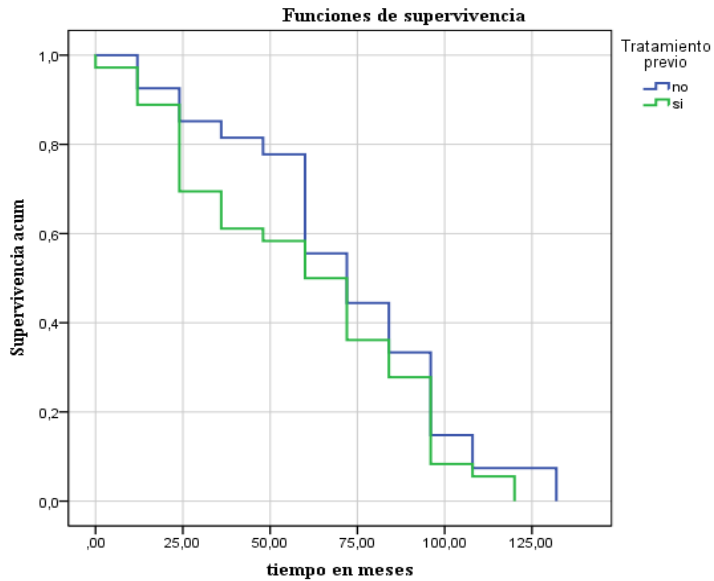
Figura 52. Pacientes con fractura tras el tratamiento, estratificando por fractura previa, según el análisis de Kaplan Meier



	Estimación	Intervalo de confianza 95%		Log Rank
Mediana	84	68,32	99,68	<i>p= 0,018</i>
	60	48,61	71,38	
Riesgo relativo	1,77	1,00	3,15	<i>p= 0,05</i>

Por otro lado, también se estudia la aparición de fracturas tras el tratamiento, distinguiendo entre los pacientes que recibieron tratamiento osteoporótico previo a la TPTD y los que no (Figura 53). A los 2 años, el 85% de los que no recibieron tratamiento previo no habían sufrido fractura, este porcentaje bajó al 69% en el caso de los que sí recibieron. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Al realizar una estimación del riesgo mediante el análisis de regresión de Cox, el resultado tampoco fue significativo.

Figura 53. Aparición de fractura tras el tratamiento estratificando por tratamiento osteoporótico previo a la TPTD según el análisis de Kaplan Meier



	Estimación	Intervalo de confianza 95%		Log Rank
Mediana	72	51,75	92,24	$p = 0,247$
	60	61,25	82,74	
Riesgo Relativo	1,29	0,77	2,16	$p = 0,32$

V.3 Modelo coste-utilidad

Escenario base

A continuación, se exponen los resultados obtenidos en el análisis coste-utilidad con un inicio del tratamiento a los 50, 60, 70 y 80 años de las terapias con *alendronato*, *risedronato*, *denosumab*, y en el momento de la aparición de la fractura en el caso de la *TPTD*. Se realiza una comparativa de los tratamientos frente a la *no intervención* (grupo control), y posteriormente intervención frente a intervención.

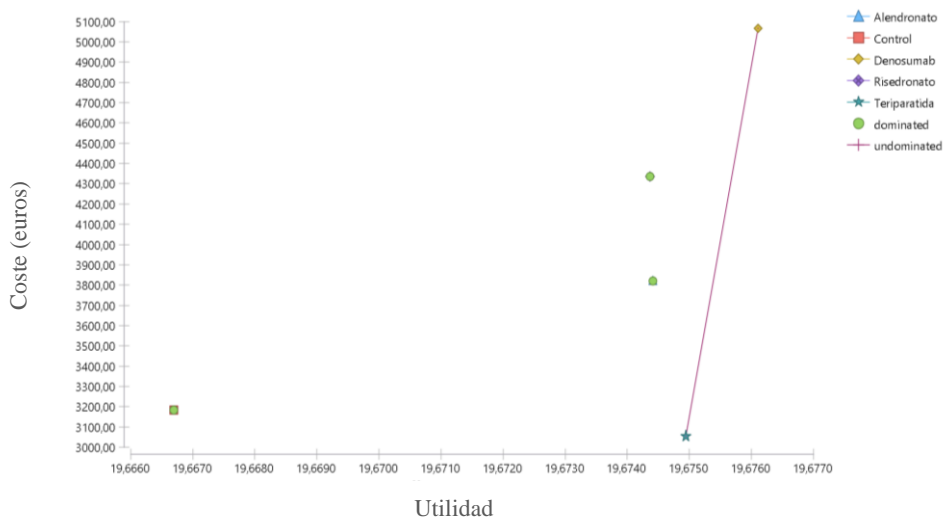
En el escenario de inicio a los 50 años (Tabla 17 y Figura 54), todos los tratamientos son alternativas útiles frente a la no intervención, por lo que podrían ser alternativas coste-útiles dependiendo del umbral de pago que se establezca. En este caso, la *TPTD* es la alternativa más coste-útil y se encontraría dentro del umbral de pago establecido inferior a 20.000-30.000 €/AVAC. Con respecto a los antirresortivos, el *alendronato* y *risedronato* quedan dominados por la *TPTD*, ya que son menos útiles y más caros. El *denosumab* presenta una mayor utilidad que la *TPTD*, pero su RCUI es muy alto, sobrepasando los umbrales de pago establecidos. Por tanto, en este rango de edad, se podría decir que la terapia coste-útil es la *TPTD*, iniciada con la aparición de la fractura. El resto de los tratamientos deberían desaconsejarse ya que el coste es muy alto para la ganancia obtenida.

Los valores de RCUI se expresan en *euros (€)/años de vida ajustados por calidad (AVAC)*, es decir, €/AVAC.

Tabla 17. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 50 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas

Estrategia	Coste incremental		Utilidad incremental			Utilidad incremental	RCUI	Dominancia
	Coste total (euros) (a)	anual (euros) (b) = (a)-control	Utilidad (c)	incremental (d) = (c) -control	RCUI (e) = (b)/(d)			
50 años	Comparativa frente a la no intervención					Comparativa intervención a intervención		
<i>No intervención</i>	3.183,37	0,00	19,6667	0,0000	0,00	-0,0082 (Teriparatida)	-15.586,74	Dominado
<i>Teriparatida</i>	3.054,80	-128,56	19,6749	0,0082	-15.586,74	0,000 (Teriparatida)	0,00	
<i>Alendronato</i>	3.821,32	637,95	19,6744	0,0077	82.662,94	-0,0005 (Teriparatida)	-1.443.877,15	Dominado
<i>Risedronato</i>	4.335,63	1.152,26	19,6744	0,0077	150.216,55	-0,0006 (Teriparatida)	-2.217.253,75	Dominado
<i>Denosumab</i>	5.066,16	1.882,80	19,6761	0,0094	200.005,65	0,0012 (Teriparatida)	1.725.951,35	

Figura 54. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 50 años

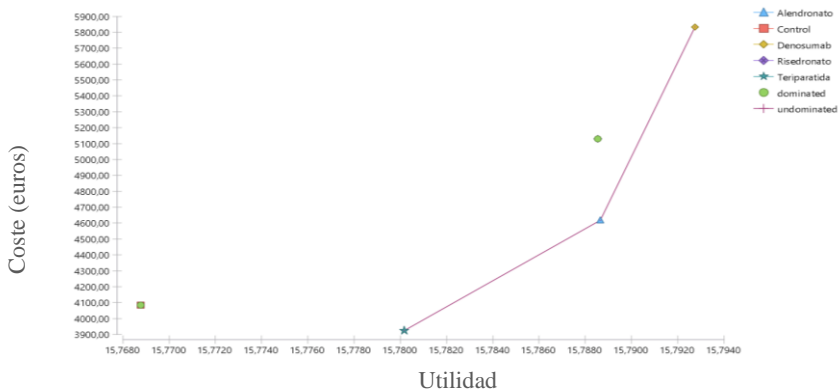


En el escenario de inicio a los 60 años (Tabla 18 y Figura 55), al igual que ocurre a los 50 años, todas las terapias son más útiles que la no intervención. En este caso, la TPTD continúa siendo la alternativa más coste-útil. Aparece un cambio relevante con los antirresortivos, ya que el alendronato aparece como terapia coste-útil dentro del umbral de pago de 20.000-30.000€/AVAC quedando así dominado el risedronato. El denosumab sería también un tratamiento coste-útil con un umbral de pago establecido mucho mayor (RCUI de 72.905,15€/AVAC) que el que presenta el alendronato (26.838,09€/AVAC). Por tanto, a la edad de inicio de los 60 años, la TPTD sería la terapia coste-útil cuando la fractura se ha establecido y el alendronato sería una terapia coste-útil de inicio en paciente con osteoporosis.

Tabla 18. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 60 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas

Estrategia	Coste total (euros) (a)	Coste incremental anual (euros) (b) = (a)- control	Utilidad (c)	Utilidad incremental (d) = (c) -control	RCUI (e) = (b)/(d)	Utilidad incremental (f) = (c) - (otro c)	RCUI (g) = (b)/(f)	Dominancia
60 años	Comparativa frente a la no intervención					Comparativa intervención a intervención		
<i>No intervención</i>	4.085,46	0,00	15,7688	0,0000	0,00	-0,0114 (Teriparatida)	-14.173,67	Dominado
<i>Teriparatida</i>	3.923,98	-161,48	15,7802	0,0114	-14.173,67	0,000	0,00	
<i>Alendronato</i>	4.618,54	533,08	15,7886	0,0199	26.838,09	0,0085 (Teriparatida)	81.999,39	
<i>Risedronato</i>	5.129,66	1.044,20	15,7885	0,0198	52.846,09	-0,0001 (Alendronato)	-4.933.710,38	Dominado
<i>Denosumab</i>	5.832,93	1.747,47	15,7927	0,0240	72.905,15	0,0041 (Alendronato)	295.745,24	

Figura 55. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 60

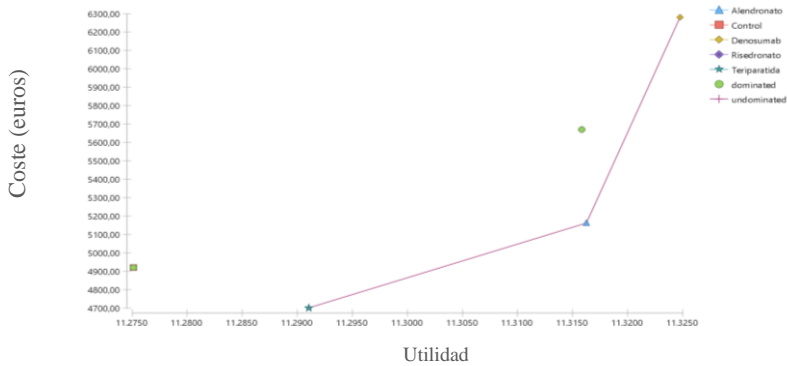


En el escenario de inicio a los 70 años (Tabla 19 y Figura 56), del mismo modo que en las edades previas, todas las terapias son más útiles que la no intervención. Al igual que en el escenario de inicio a los 60 años, la TPTD es la alternativa más coste-útil. Destaca que la terapia con denosumab, que a la edad de 60 años no se encontraba dentro del umbral de pago establecido de 20.000-30.000€/AVAC, ahora sí que se encuentra. Así, a los 70 años, el alendronato y denosumab serían dos alternativas antirresortivas coste-útiles.

Tabla 19. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 70 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas

Estrategia	Coste		Utilidad			Utilidad		Dominancia
	Coste total (euros) (a)	incremental anual (euros) (b) = (a) - control	Utilidad (c)	incremental (d) = (c) - control	RCUI (e) = (b)/(d)	incremental (f) = (c) - (otro c)	RCUI (g) = (b)/(f)	
70 años	Comparativa frente a la no intervención					Comparativa intervención a intervención		
<i>No intervención</i>	4.921,87	0,00	11,2751	0,0000	0,00	-0,0159 (Teriparatida)	-13.850,43	Dominado
<i>Teriparatida</i>	4.701,44	-220,43	11,2910	0,0159	-13.850,43	0,0000	0,00	
<i>Alendronato</i>	5.162,58	240,71	11,3162	0,0411	5.854,99	0,0252 (Teriparatida)	18.301,50	
<i>Risedronato</i>	5.669,80	747,93	11,3158	0,0407	18.379,85	-0,0004 (Alendronato)	-1.209.891,07	Dominado
<i>Denosumab</i>	6.280,28	1.358,41	11,3248	0,0496	27.372,36	0,0085 (Alendronato)	131.266,50	

Figura 56. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 70 años

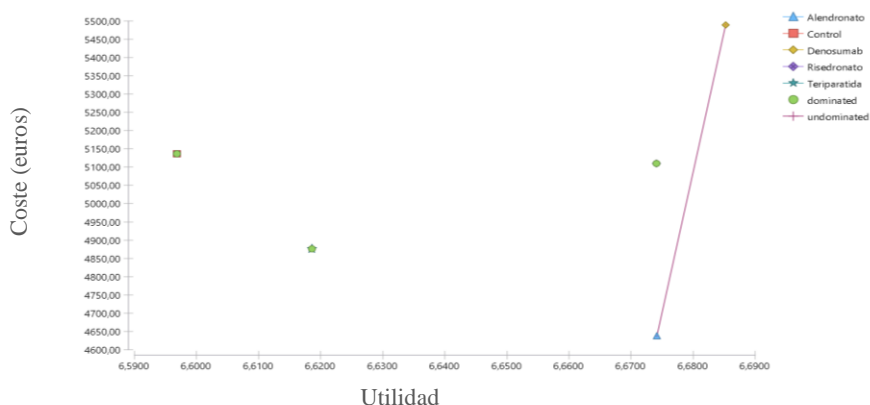


En el escenario de inicio a los 80 años (Tabla 20 y Figura 57), siguiendo la tendencia de los resultados previos, todas las terapias son más útiles que la no intervención. Sin embargo, a esta edad, se producen cambios importantes de coste-utilidad con respecto a los escenarios previamente descritos. En este caso, la TPTD y el risedronato quedan dominados por el alendronato, debido a su menor utilidad. En este momento, el alendronato es la terapia más coste-útil, seguida del denosumab, ambas dos incluidas en el umbral de pago establecido de 20.000-30.000 €/AVAC.

Tabla 20. Análisis coste-utilidad de inicio de tratamiento a los 80 años. Comparativa de los 4 fármacos frente a la no intervención y posteriormente entre ellas

Estrategia	Coste incremental		Utilidad			Utilidad incremental		Dominancia
	Coste total (euros) (a)	anual (euros) (b) = (a)-control	Utilidad (c)	incremental (d) = (c) -control	RCUI (e) = (b)/(d)	(f) = (c) – (otro c)	RCUI (g) = (b)/(f)	
80 años	Comparativa frente a la no intervención					Comparativa intervención a intervención		
<i>No intervención</i>	5.136,44	0,00	6,5968	0,0000	0,00	-0,0773 (Alendronato)	-6.449,00	Dominado
<i>Teriparatida</i>	4.876,26	-260,18	6,6186	0,0217	-11.973,75	-0,0556 (Alendronato)	-4.289,55	Dominado
<i>Alendronato</i>	4.637,80	-498,65	6,6742	0,0773	-6.449,00	0,0000	0,00	
<i>Risedronato</i>	5.109,83	-26,61	6,6741	0,0773	-344,42	-0,0001 (Alendronato)	-7.423.931,48	Dominado
<i>Denosumab</i>	5.488,50	352,06	6,6853	0,0884	3.982,26	0,0111 (Alendronato)	76.739,95	

Figura 57. Plano coste utilidad de inicio de tratamiento a los 80 años



Análisis de Sensibilidad

1. Denosumab durante 10 años

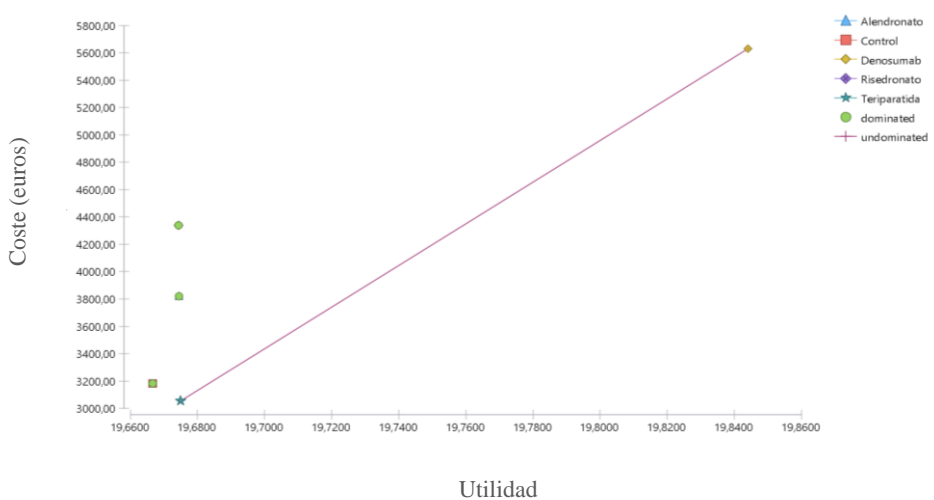
Se exponen los resultados obtenidos en el análisis coste-utilidad con un inicio del tratamiento a los 50 años de las terapias con *alendronato*, *risedronato*, ambos pautados durante 5 años y con extensión del tratamiento con *denosumab durante 10 años*. La TPTD se inicia con la aparición de la fractura como en el escenario base. Se realiza una comparativa de los tratamientos frente a la *no intervención* (grupo control) y posteriormente intervención frente a intervención (Tabla 21 y Figura 58).

Del mismo modo que en el escenario base con inicio de tratamiento a los 50 años, todas las terapias son más útiles que la no intervención. La TPTD continúa siendo la terapia más coste-útil. Por otro lado, se produce un cambio sustancial en el tratamiento con denosumab, ya que al extender el tratamiento a 10 años, los valores de RCUI descienden drásticamente (de 200.005,65€/AVAC a 13.799,04 €/AVAC) considerándose una terapia coste-útil dentro del umbral de pago establecido previamente. Así, iniciando una terapia con un antirresortivo, el denosumab sería de elección si se diera a largo plazo.

Tabla 21. Análisis coste-utilidad. Extensión del denosumab a 10 años de tratamiento

Estrategia	Coste incremental		Utilidad incremental		RCUI (e) = (b)/(d)	Utilidad incremental		Dominancia
	Coste total (euros) (a)	anual (euros) (b) = (a)- control	Utilidad (c)	(d) = (c) -control		(f) = (c) -(otro c)	RCUI (g) = (b)/(f)	
Denosumab 10 años	Comparativa frente a la no intervención					Comparativa intervención a intervención		
<i>No intervención</i>	3.183,37	0,00	19,6667	0,0000	0,00	-0,0082 (Teriparatida)	-15.586,74	Dominado
<i>Teriparatida</i>	3.054,80	-128,56	19,6749	0,0082	-15.586,74	0,0000	0,00	
<i>Alendronato</i>	3.821,32	637,95	19,6744	0,0077	82.662,94	-0,0005 (Teriparatida)	-1.443.877,15	Dominado
<i>Risedronato</i>	4.337,28	1.153,91	19,6744	0,0077	150.431,72	-0,0006 (Teriparatida)	-2.220.110,96	Dominado
<i>Denosumab</i>	5.630,65	2.447,28	19,8440	0,1774	13.799,04	0,1691 (Teriparatida)	15.232,39	

Figura 58. Plano coste utilidad con extensión del denosumab a 10 años



2. Teriparatida administrada al inicio del modelo

Se presentan los resultados del análisis administrando todos los fármacos, inclusive la TPTD, al inicio del modelo, es decir, en pacientes con osteoporosis sin que haya aparecido una fractura a partir de los 50 años (Tabla 22 y Figura 59). En este caso, todas las terapias continúan siendo más útiles que la no intervención. No obstante, los RCUI de los tratamientos son muy elevados, muy lejos del umbral de pago de 20.000-30.000€/AVAC y siendo la TPTD la terapia de mayor coste, dominada por el denosumab. Por tanto, la TPTD no obtiene un resultado coste-útil si se administra sin la aparición de fractura.

Tabla 22. Análisis coste-utilidad. TPTD administrada al inicio del modelo

Estrategia	Coste incremental		Utilidad incremental		RCUI (e) = (b)/(d)	Utilidad incremental		Dominancia	
	Coste total (euros) (a)	anual (euros) (b) = (a)- control	Utilidad (c)	incremental (d) = (c) -control		(f) = (c) – (otro c)	RCUI (g) = (b)/(f)		
Teriparatida inicio modelo	Comparativa frente a la no intervención					Comparativa intervención a intervención			
<i>No intervención</i>	3.183,37	0,00	19,6667	0,0000	0,00	0,0000	0,00		
<i>Teriparatida</i>	12.621,64	9.438,27	19,6716	0,0049	1.937.157,55	-0,0045 (Denosumab)	-1.663.652,17	Dominado	
<i>Alendronato</i>	3.821,32	637,95	19,6744	0,0077	82.662,94	0,0077 (No Intervención)	82.662,74		
<i>Risedronato</i>	4.335,63	1.152,26	19,6744	0,0077	150.215,80	0,0000 (Alendronato)	-10.991.760,24	Dominado	
<i>Denosumab</i>	5.066,16	1.882,79	19,6761	0,0094	200.004,81	0,0017 (Alendronato)	733.888,28		

Figura 59. Plano coste utilidad. TPTD administrada al inicio del modelo sin aparición de fractura

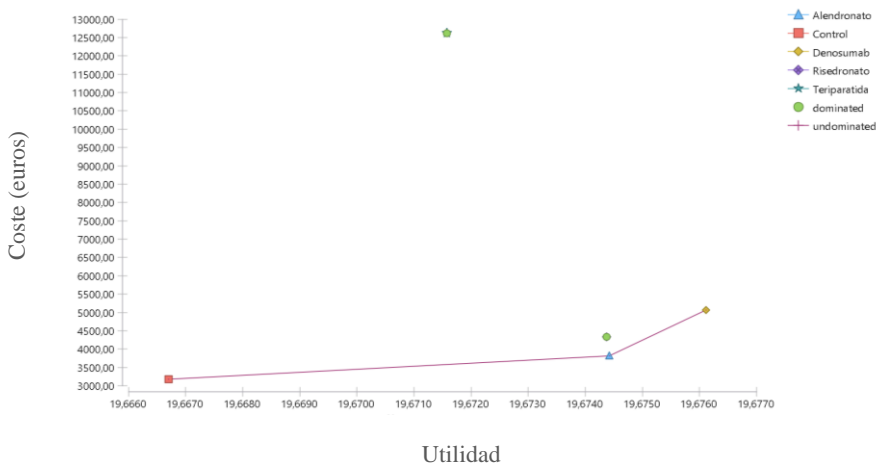
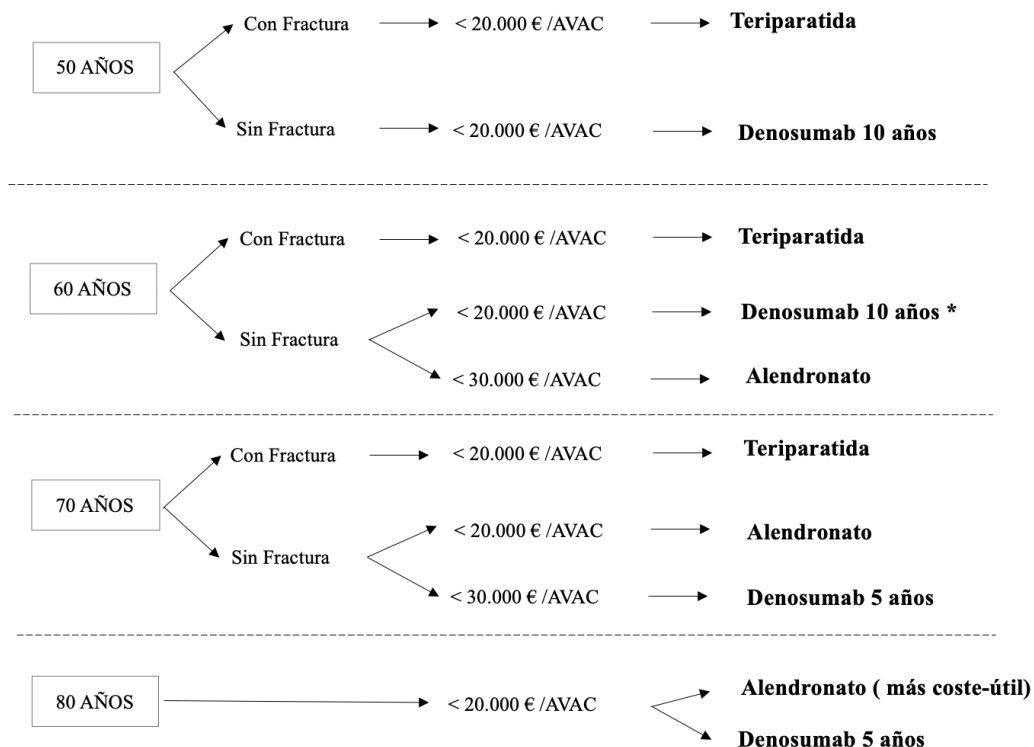


Figura 60. Árbol de decisión de tratamiento según los resultados de coste-utilidad



*Se asume el mismo resultado que a los 50 años.

**La TPTD no es alternativa coste-útil en paciente mayores de 80 años con fractura y en todos ellos sin fractura.

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

VI.1 Muestra estudiada

La población de la provincia de Teruel es una de las más envejecidas de España. En 2018, según el INE, el 24,18% de la población de la provincia de Teruel era igual o mayor de 65 años, a diferencia del total nacional, donde este porcentaje era de 19,2%. Esto se refleja en la edad elevada de la muestra de nuestro estudio. La mayor parte son mujeres (92,1%), ya que es una enfermedad prevalente en el sexo femenino tras la menopausia y aparece de manera más tardía en el varón debido al envejecimiento como se ha explicado previamente en el apartado I.2.1 (18).

Cabe descartar que el ICE que presenta nuestra muestra es un valor alto (alta tasa de comorbilidades), cobrando sentido con el concepto de fragilidad y multimorbilidad que acontece en el envejecimiento (15). Lógicamente, ante esta situación, y con una edad media de 75 años, el *índice de supervivencia a los 10 años no es elevado*, situándose en el 42,9%.

Diferentes ensayos clínicos (44,45) analizaron el efecto de la TPTD frente a placebo en la reducción de fracturas y la mejora del dolor y calidad de vida en una muestra de pacientes. Posteriormente, se han desarrollado estudios observacionales que aportan una visión más real de los efectos del fármaco. El primer estudio observacional del tratamiento con TPTD se realizó en 2008, “*European Forsteo Observational Study (EFOS)*”, (166) que estudió a mujeres postmenopáusicas de 8 países europeos (Alemania, Francia, Grecia, Suecia, Holanda, Dinamarca, Austria e Irlanda). La muestra fue 1.645 mujeres con una edad media de 71,5 años. El valor medio de T-score de la DO previa al tratamiento fue de $-3,3 \pm 1,18$ en la columna y de $-2,6 \pm 1,04$ en la cadera (ambos dos valores de osteoporosis). El 91,7% de las pacientes habían sido tratadas previamente con otras medicaciones para la osteoporosis. En nuestra muestra, la edad media fue un poco más elevada, probablemente debido a las características demográficas de la población de la provincia objeto de estudio. En el estudio EFOS, la población proviene de capital o segundas ciudades de los países seleccionados, donde la población suele ser más joven. Por otro lado, el valor medio de T-score previo al tratamiento no se recogió en todos los pacientes, ya que en el sector sanitario de nuestra muestra no se dispone de la técnica de DO y los pacientes deben trasladarse a

otro centro a más de 100 kilómetros de distancia. El valor medio de T-score de pacientes a los que se realizó dicha prueba, presenta resultados cercanos al estudio EFOS en la columna (T-score -2,94 +/- 1,15) con valores dentro del rango de osteoporosis, sin embargo, en la cadera los valores que presentan son de osteopenia (T-score -2,08 en la cadera).

En 2014 se publicó otro estudio observacional con una duración del tratamiento extendida a 2 años, “*Extended Forsteo Observational Study (ExFOS)*” (167–169) en 8 países europeos (Croacia, Dinamarca, Francia, Grecia, Italia, Noruega, Eslovenia y Suecia). A parte de la duración, se diferencia del estudio EFOS en que se incluyen tanto a mujeres como hombres presentando muestras similares a la nuestra, con una edad media de 70, 3 años y un 90% fueron mujeres.

En nuestra muestra estudiada, el 53,9% de los pacientes habían sido tratados previamente con alguna terapia osteoporótica. Cabe destacar que en los estudios EFOS y ExFOS, este porcentaje fue considerablemente más alto, 91,7% y 88,6 % respectivamente. Dato de gran interés que sugiere el infradiagnóstico de osteoporosis en nuestros pacientes, y que por tanto, podrían haberse beneficiado de alguna otra terapia previa y reducir así su riesgo de fractura. En ambos trabajos al igual que en el nuestro, el tratamiento mayoritario previo había sido con bifosfonatos.

Sobre trabajos realizados en otros continentes, cabe destacar dos trabajos estadounidenses en los cuales la edad media de los pacientes tratados no superaba los 70 años (170,171). En el estudio publicado en 2019, “*The Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS)*” (172), realizado en 20 países (Argentina, Australia, Brasil, China, Colombia, Hong Kong, Israel, Kuwait, Líbano, Malasia, México, Nueva Zelanda, Rusia, Arabia Saudí, Singapur, Corea del Sur, Taiwán, Tailandia, Turquía y Emiratos Árabes), la población estudiada tenía una edad media de 72,5 años, siendo más alta en el subgrupo del este asiático, de 75 años. Otros trabajos japoneses presentan también una edad media elevada, incluso mayor que en la de nuestro trabajo, 75,4 años en el trabajo de *Nisikawa et al* (173) y 76,9 años en el “*Japan Fracture Observational Study (JFOS)*” (174). Son trabajos con un diseño similar al realizado en los estudios EFOS y ExFOS. En el trabajo ALAFOS, al 50% del total de la muestra se le había realizado una DO, no obstante, analizando por regiones, este porcentaje es bajo en las zonas de Oriente Medio y el Este asiático, 25% y 53% respectivamente,

en comparación con Latino América, 75%. En el trabajo JFOS, dicha prueba se realizó al 30% de los pacientes porcentaje similar a nuestro estudio (32%). Los valores de T-score en el estudio ALAFOS fueron de $-3,06 \pm 1,4$ en columna vertebral y $-2,43 \pm 1,14$ en cadera (ambos valores de osteoporosis). Y en el JFOS, los datos de T-score en columna son similares a los nuestros, $-2,83 \pm 1,1$, y sorprenden los altos valores de T-score en la cadera $-3,25 \pm 1,1$ con respecto a los demás estudios mencionados previamente (todos ellos son valores de osteoporosis). En ambos trabajos, el porcentaje de pacientes que habían sido tratados previamente con algún fármaco para la osteoporosis, 56,3% en ALAFOS y 51,3 % en JFOS, fue muy similar al nuestro, 53, 9%.

Nuestro trabajo presenta una muestra con unas características de edad y género similares a otros estudios realizados sobre TPTD en otros países europeos (166,167,175,176), así como en el continente asiático y latinoamericano (172,174) a pesar de la diferencias raciales. Esto permite realizar comparativas con los diferentes estudios.

VI.2 Dolor y calidad de vida (trabajos realizados con teriparatida y comparación con otros estudios de otros fármacos)

La presente Tesis Doctoral, surge a raíz del primer trabajo publicado en España sobre el efecto de la TPTD en pacientes osteoporóticos (177). Tras los resultados esperanzadores obtenidos en dicho trabajo, se decidió continuar el seguimiento de los pacientes y ampliar la muestra estudiada.

En estudios similares realizados en otros países y continentes, todos ellos utilizan la EVA para la valoración del dolor. La gran mayoría toman valores desde 0 (no dolor) a 100 (máximo dolor posible). En la presente Tesis se han utilizado valores de 0-10. Por otro lado, el cuestionario europeo EQ-5D es el que utilizan la mayoría de los trabajos sobre la TPTD para el estudio de la calidad de vida, dada su rapidez y sencillez. Otros, como el trabajo japonés de *Nishikawa et al* (173), utiliza el cuestionario Short Form-8 (SF-8), mientras que el tailandés *Boonsirikamchai et al* (178) usa el SF-36 lo que dificulta la comparativa de sus resultados con el resto de estudios.

En el presente trabajo, se muestra una reducción importante del dolor de espalda, al igual que han demostrado otros estudios realizados en Europa (49,168,169,176,179–182) y Asia (173,174). El 84% de los pacientes presentaron una mejora del dolor. De los pacientes analizados, el valor medio de la EVA previo al tratamiento fue de 5,51 +/-1,5 y la EVA posterior fue de 3,41+/- 1,3. Se redujo un valor medio de 2,1 puntos en la EVA, pasando de un dolor moderado a un dolor leve. En estudios observacionales similares como el EFOS, ExFOS, *The (Italian Observational Study on Severe Osteoporosis, “ISSO”)* y JFOS, el dolor previo que presentaban los pacientes era moderado. Cabe destacar el estudio preliminar ALAFOS, en el que los pacientes muestran un dolor moderado-alto con respecto a los trabajos europeos y al JFOS, y por el contrario, hay que resaltar el trabajo japonés de *Nisikawa et al* (173) cuyos pacientes tenían un dolor moderado-bajo.

En el actual estudio, no solo se ha analizado la mejora del dolor de los pacientes, sino también se ha tenido en cuenta las posibles variables explicativas de esta mejora, siendo significativo el estado basal del valor de EVA (EVAPREV) en el total de la muestra. Además, se estratificó según la presencia de fractura previa, la edad y el tratamiento previo al estudio. Por añadido, el presente trabajo tiene un enfoque diferente con respecto al de otros trabajos, dado que analiza la probabilidad de mejora individual de cada paciente y no solo de la muestra total. Los resultados de la regresión lineal y la logística demostraron que el tratamiento con TPTD tiene un efecto significativamente mayor en la reducción del dolor, aumentando la probabilidad de mejora en los pacientes con un valor de EVA inicial mayor. Tanto los pacientes que presentaron fractura previa como los que no, obtuvieron una mejora clínica del dolor, pero esta mejora fue estadísticamente significativa en el grupo de los que sufrieron fractura previa. Por otro lado, todos los pacientes independientemente de su edad mejoraron el dolor tras el tratamiento, aunque con un valor ligeramente mayor en el grupo de menos de 75 años. También se analizó por subgrupos de pacientes, en función de si tomaron o no, tratamiento osteoporótico previo, mejorando en ambos grupos el valor de EVA tras la terapia con TPTD, aunque esta mejora fue mayor en el subgrupo que sí que recibió tratamiento, según la regresión lineal. También, en la regresión logística, la probabilidad de mejora del dolor fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento frente a los que no.

Los trabajos EFOS y ExFOS también analizaron la mejora del dolor según el estado basal de los pacientes, mostrando una mayor mejora del dolor cuando el valor inicial de EVA era mayor. Tanto en los trabajos EFOS (179–181) como en el ExFOS (168), los pacientes que habían sufrido una fractura previa en los 12 últimos meses antes del tratamiento con TPTD, presentaron una mayor mejora en la EVA. Sin embargo, observaron que, a medida que aumentaba el número de fracturas previas, los valores de la EVA mejoraron menos. Estos resultados de mejora en la fractura previa del periodo de los 12 meses antes del tratamiento, probablemente se deban a la ayuda de la TPTD en la consolidación de la fractura y mejora del dolor. En lo que respecta a la edad, los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral son similares a los observados en el trabajo EFOS publicado por *Walsh et al* (181), en el que ambos grupos de edad mejoraron el dolor con un incremento de mejora sutilmente mayor en el grupo más joven. Por otro lado, el trabajo EFOS de *Jakob et al* (49), que analiza el tratamiento previo con bifosfonatos, observaron que la reducción en la puntuación de la escala EVA para el dolor de espalda fue significativamente mayor en el grupo que no había sido tratado previamente con bifosfonatos en todas la valoraciones posteriores a la basal. Estos resultados son diferentes a los obtenidos en esta Tesis. En el trabajo japonés JFOS (174), el 8,6 % de los pacientes consiguió una reducción de ≥ 2 puntos de la EVA a los 24 meses, pero sin analizar el estado basal previo.

Tras el tratamiento con TPTD, el 70% los pacientes mejoraron su calidad de vida. Al igual que ocurrió con el dolor de espalda, también se ha tenido en cuenta las posibles variables explicativas de esta mejora siendo significativa el estado basal del valor de la TS del paciente (TSPREV) en el total de la muestra, y posteriormente analizándola según la presencia de fractura previa, la edad y el tratamiento previo al estudio. Así pues, en el total de la muestra se observó una mejora estadísticamente significativa mayor en aquellos pacientes con peor estado de salud inicial. Tanto los pacientes con fractura previa como los que no, mejoraron su calidad de vida tras el tratamiento, aunque aquellos que no tuvieron fractura presentaron el doble de mejora y con una significación estadística mayor. Además, los pacientes menores de 75 años sí que mejoraron significativamente su calidad de vida frente a los mayores. Al contrario que en los resultados del dolor, los pacientes que no recibieron previamente tratamiento para la osteoporosis, obtuvieron una mejora significativa de la calidad de vida frente a los que sí, cuya mejora no fue estadísticamente significativa.

En los estudios observacionales ExFOS y EFOS, también hubo una mejora de la calidad de vida en los pacientes tras el tratamiento con TPTD de 18 y 24 meses. En ambos [ExFOS (169) y EFOS (50)] la mejora de la calidad de vida se mantuvo tras 18 meses de la finalización del tratamiento. En estos trabajos se analizó la mejora de los diferentes apartados en los que se basa el EQ-5D, observando una mejora en todos ellos, pero sobre todo en los apartados de *dolor y malestar*, y *actividades cotidianas*.

Hay que destacar que, al igual que en nuestro estudio, en ambas cohortes ExFOS (168) y EFOS (49,50,181) la mejora de calidad de vida fue menor en los pacientes con fracturas previas, de mayor edad y con tratamiento previo con bifosfonatos. Destacar que en la cohorte EFOS estudiada por *Ljunggren et al* (50) la calidad de vida tuvo menor mejora en los pacientes con fracturas previas, aunque no se vio afectada en pacientes con fractura previa en los 12 meses antes del tratamiento (fractura reciente). Los autores plantean que este resultado se deba probablemente a la ayuda de la TPTD en la consolidación de la fractura.

Evaluando la mejora media de la TS, el trabajo ExFOS (168,169), con una duración de tratamiento de 24 meses, muestra el valor medio más alto de mejora de los trabajos revisados (una mejora media de la TS de 0,26 a los 24 meses), manteniéndose incluso a los 18 meses tras finalizar la terapia. Este valor es bastante más elevado que en los trabajos EFOS (50,176,180,181), que no superan un valor medio de mejora de la TS $\geq 0,2$, excepto en el subgrupo de pacientes que sufrió una fractura previa a los 12 meses del inicio del tratamiento (50). El presente trabajo presenta buenos resultados de mejora, con un valor de la TS media cercano al estudio ExFOS (TS media de 0,19). Posiblemente, esto sea debido a que la mayoría de la población cumple la duración de los 24 meses de tratamiento. Por otro lado, los trabajos ISSO (182) y JFOS (174), mejoraron la calidad de vida de sus pacientes, pero con valores medios inferiores a los trabajos mencionados anteriormente.

VI.3 Densidad mineral ósea y fracturas. Duración y adherencia

En el ensayo clínico publicado en el año 2001 de TPTD frente a placebo (*Fracture Prevention Trial, FPT*) (183), se demostró el

aumento de DMO a nivel vertebral y femoral, así como en todo el cuerpo. Además, se redujo el riesgo de sufrir una FxV y FxNV en los pacientes tratados con TPTD y se mantuvo su efecto al menos en los 18 meses posteriores a la finalización de la terapia; así como también disminuyó el riesgo de presentar fractura subsecuente en aquellas mujeres que habían sufrido una durante el tratamiento (183,184). En este trabajo se observó que la dosis de 20µg tuvo la misma eficacia que la de 40 µg y menos efectos secundarios.

Para un análisis más real del efecto del fármaco en la población, se realizó el primer estudio observacional prospectivo (EFOS) en 8 países europeos. Se observó que la población incluida en el EFOS presentaba una osteoporosis más severa que los del FPT, ya que las guías europeas incluyen el fármaco como terapia de segunda línea. Tras la terapia con TPTD durante 18 meses, se redujo la incidencia de fracturas (FxV y FxNV) durante el tratamiento, pero con una reducción mayor del riesgo en los últimos 6 meses (180), manteniéndose esta reducción del riesgo en los 18 meses posteriores (179). De las nuevas fracturas ocurridas tras el tratamiento, el 39% fueron FxV y el 61% FxNV. En el análisis de subgrupo de edad, los pacientes ≥ 75 años tenían un riesgo mayor de sufrir una fractura en todos los periodos analizados, sin embargo, no hubo diferencias significativas de reducción de fractura entre los dos grupos tras el tratamiento (181). Esto es consecuente con la enfermedad, a mayor edad, mayor riesgo de fracturas, pero se comporta de manera diferente a la estudiada con respecto a la calidad de vida y el dolor, en la que se observó que pacientes con peor estado de salud, obtenían mayores beneficios tras la terapia.

Tras el ensayo clínico EUROFORS (*European Study of Forsteo*) (45), se observó que la duración de 24 meses de tratamiento fue segura sin efectos adversos mayores. Los pacientes presentaron un aumento de DMO a nivel vertebral y en la cadera, siendo significativo la diferencia de aumento entre los 18 y 24 meses de tratamiento. Un dato curioso observado en el subgrupo de pacientes previamente tratados con bifosfonatos fue una disminución de la DMO a nivel de la cadera en los 6 primeros meses, pero posteriormente se revirtió a los 18 meses. Este hecho, no se correlaciona en los estudios con un aumento de fracturas de cadera en los 6 primeros meses del tratamiento. Por otro lado, en los trabajos japoneses JFOS y *Nishikawa et al* (173,174) hubo un aumento en los valores de DMO tanto en columna como en cadera, siendo este incremento mayor en la columna. En el presente trabajo, no se realizó

estudio de DMO a todos los pacientes debido a que en nuestro centro no existía la posibilidad de hacer una DO. A pesar del bajo porcentaje de pacientes que se sometieron a la prueba antes y después del tratamiento, los valores de DMO aumentaron tanto en columna como en cadera.

Al estudiar la seguridad y beneficios del tratamiento con la duración de 24 meses, se publicaron nuevos trabajos. El estudio europeo ExFOS (168,169), demostró una reducción de la aparición de fracturas de las cuales el 21 % fueron FxV y el 79% FxNV. Al comparar por periodos, fue significativa la disminución de la incidencia en FxV en todos los periodos del tratamiento hasta los 18 meses posteriores en comparación con los 6 primeros meses. Esta reducción no fue significativa en el grupo de FxNV, que se mantuvo en valores similares desde el inicio. Sin embargo, el estudio estadounidense DANCE (*“Direct Assessment of NonVertebral Fractures in Community Experience”*) (185), observacional prospectivo, sí que obtuvo una reducción significativa de las FxNV en todos los periodos del tratamiento con respecto a los 6 primeros en comparación con el ExFOS. Estas diferencias principalmente se deban al mayor tamaño muestral del trabajo DANCE que aumenta la potencia del estudio (n= 3.720 vs n= 1.607). Otro trabajo observacional prospectivo norteamericano (n= 14.284) (171), demostró la reducción significativa de todo tipo de fracturas excepto de las de muñeca, además los valores fueron proporcionalmente significativos a la adherencia al tratamiento. *Bonafede et al* (170) también observó la eficacia de la TPTD en la reducción de fracturas con una adherencia mayor, así como una incidencia mayor de fracturas en pacientes que habían sufrido fracturas previas. Este último dato aparece también en los estudios EFOS (179) y ExFOS (168), en los cuales, los pacientes que habían sufrido una fractura en los 12 meses previos al tratamiento, tenían un riesgo mayor de sufrir una fractura durante el estudio con respecto a los que no. Este hecho está relacionado con la enfermedad y cascada de las fracturas, y se ha demostrado que pacientes que presentan fracturas previas, tienen un riesgo exponencialmente mayor de sufrir una nueva fractura. Sin embargo, cabe mencionar que en el estudio DANCE, no hubo diferencias significativas en la incidencia de fracturas según si habían presentado una fractura previa o no. En ambos trabajos japoneses mencionados anteriormente (173,174), la incidencia de FxV y FxNV se redujo en todos los periodos del tratamiento con respecto a los 6 primeros meses.

En el trabajo de *Silverman et al* (186) se analizaron conjuntamente los datos de 4 grandes estudios observacionales comentados anteriormente (EFOS, ExFOS, DANCE, JFOS). La suma de todos los pacientes fue de 8.828 individuos con una edad media de 71 años y 17, 4 meses de duración. Los resultados fueron una reducción significativa del riesgo de FxV, de cadera y FxNV con respecto al primer periodo de tratamiento (0-6 meses) excepto en las fracturas de muñeca. Las fracturas de cadera tuvieron una disminución del riesgo particularmente mayor a partir de los 18 meses. Por otra parte, *Diez-Perez et al* (187) realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos que incluían a pacientes con las indicaciones del tratamiento y la dosis autorizada, en la que demostró una eficacia de la TPTD en la reducción del riesgo de las fracturas de cadera en un 56% en pacientes con osteoporosis. Sin embargo, la reducción del riesgo de fracturas de húmero, antebrazo y muñeca no fue significativa.

En el presente trabajo también se observa una reducción del número de fracturas tras el tratamiento con TPTD. Durante el mismo, solo cuatro pacientes presentaron una fractura y después del tratamiento solo el 17% de la muestra sufrió una fractura. Además, la variable duración (18 meses vs 24 meses) fue la única variable explicativa con resultado significativo para la aparición de fractura posterior. Los pacientes que recibieron la pauta de 18 meses presentaron un riesgo más elevado de presentar una fractura posterior al tratamiento. Este hecho es correlativo con los resultados de los diferentes trabajos publicados (168–170,174,185,186,188,189) en los que se observa una reducción de la incidencia de fracturas conforme aumenta el tiempo de tratamiento.

La gran mayoría de trabajos encontrados en la literatura realizan una regresión logística y analizan el número de fracturas por intervalo de meses tomando como referencia los primeros seis meses de tratamiento. Debido a la dificultad de seguimiento de los pacientes de la muestra objeto de estudio por intervalos, se ha recogido la aparición de nuevas fracturas desde que se completó el tratamiento hasta el fin del seguimiento del estudio utilizando un análisis de supervivencia. Los resultados fueron favorables desde este punto de vista, ya que a los 2 años de la finalización del tratamiento el 76% de los pacientes no habían presentado ninguna fractura. Por otro lado, se demostró que aquellos pacientes con fractura previa al inicio del tratamiento seguían teniendo mayor riesgo (1,77 veces) de sufrir una fractura posterior a pesar de la terapia. Este método de análisis también lo utiliza el trabajo

japonés de *Nishikawa et al* (173) pero valorando la incidencia acumulativa de las fracturas, en vez de representar a los sujetos como se procede en el presente estudio. Otros trabajos utilizan este tipo de análisis para valorar la relación entre la adherencia al tratamiento y sus efectos sobre las fracturas, como en el trabajo de *Burge et al* (171) en el cual se demuestra de manera significativa que a mayor adherencia al tratamiento, mayor reducción de todo tipo de fracturas.

En el apartado de Anexos, se expone una tabla realizada que resume las principales características de los estudios mencionados anteriormente.

VI.4 Otros fármacos

Diferentes estudios se han llevado a cabo para valorar la eficacia de otros tratamientos osteoporóticos sobre las fracturas, el dolor y la calidad de vida. Se ha realizado una revisión de la literatura, en la cual se han encontrado numerosos trabajos al respecto. Comenzando por los dos bifosfonatos más utilizados en España, varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la reducción de fracturas. El estudio FIT (“*The Fracture Intervention Trial*”) (190) observó, tras tratamiento con alendronato durante 3 o 4 años, una reducción del riesgo de FxV y FxNV, así como un aumento de la DMO en mujeres postmenopáusicas que cumplieran criterios de osteoporosis, según los criterios de la OMS, o que habían sufrido varias FxV previamente. En España, el tratamiento con alendronato no está indicado en varones en su ficha técnica (191). Sin embargo, la mayoría de profesionales sanitarios lo pautan debido a la existencia de trabajos (192) con efectos positivos del fármaco sobre varones, a pesar de que en la ficha técnica no se haya actualizado. También existen trabajos con resultados positivos en la reducción del dolor de espalda (193,194) y mejora de la calidad de vida (195) tras el tratamiento con alendronato. Por otro lado, el ensayo clínico VERT (“*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy*”) (196) también demostró la eficacia del risedronato en la reducción de FxV y FxNV, además del incremento de los niveles de DMO en mujeres postmenopáusicas. Estudios posteriores se han realizado en varones (197), y en este caso, sí que está incluido en su ficha técnica para el tratamiento de la osteoporosis en el varón. Otro trabajos también han valorado la mejora del dolor de espalda tras el tratamiento con risedronato (198).

Asimismo, en el ensayo clínico FREEDOM (“*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*”) (126,199) se demostró la eficacia del antirresortivo denosumab en la reducción de la incidencia de FxV y FxNV en mujeres postmenopáusicas y en varones (200,201). Otros trabajos (202,203) sí que han evidenciado una mejora de la calidad de vida y el dolor en pacientes con fracturas tras el tratamiento con denosumab, además del incremento en la DMO (125,201,204). Diferentes trabajos (201,204) han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento con denosumab en varones.

Con el fin de encontrar el fármaco adecuado para el tratamiento de los pacientes con osteoporosis, se han diseñado estudios comparando unos con otros. Así pues, el ensayo clínico VERO (“*VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women*”) comparó el tratamiento con TPTD frente a risedronato en la reducción del riesgo de fracturas, en el cual se observó una reducción mayor del riesgo de manera significativa de las FxV en el grupo de TPTD (205,206). El ensayo clínico de *Hadji et al* (207) previo al estudio VERO (205), también reflejó una incidencia menor de FxV en los tratados con TPTD en comparación con risedronato, así como un mayor incremento de DMO, aunque no obtuvo diferencias significativas en cuanto a dolor y calidad de vida en los dos tratamientos. Por otro lado, un estudio multicéntrico publicado en 2017 (208), comparó ambos tratamientos en pacientes tras sufrir una fractura de cadera, observando a favor de la TPTD un mayor aumento en la DMO en columna a largo plazo, menor dolor en la cadera a corto plazo y una mejor recuperación motora en el test de “Up and Go” a corto plazo. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos en la DMO de la cadera, la incidencia de nuevas fracturas, el dolor de cadera a largo plazo, en la deambulacion ni en calidad de vida de los pacientes.

En cuanto al alendronato, varios trabajos (209–211) lo comparan con TPTD, observando una reducción de fracturas, así como una mejora del dolor de espalda y calidad de vida en ambos grupos, pero con diferencias significativas a favor de la TPTD. Sin embargo, *Wang et al* (212) publicó un metaanálisis analizando seis ensayos clínicos, cuyos resultados fueron un aumento mayor de la DMO a nivel de la columna lumbar en favor de TPTD, si bien no fue superior frente al

alendronato en la DMO en el cuello del fémur y en la reducción del riesgo de fracturas.

Dadas las diferentes formas de actuación sobre el metabolismo óseo de los fármacos y la aparición reciente del concepto de riesgo de fractura inminente, se planteó la idea de realizar una terapia combinada de un fármaco osteoformador seguido de un antirresortivo o viceversa, y, basado en esta idea, surgió el estudio DATA (213,214). Se trata de un ensayo clínico donde se comparó el efecto sobre la DMO de la TPTD, denosumab y combinación de ambos observando una mejora de la misma tanto a nivel lumbar como femoral en el grupo combinado, con resultados más favorables si se inicia con TPTD y se continua con denosumab (215). Otros ensayos clínicos de terapia secuencial con fármacos anabólicos no aprobados en Europa, abaloparatida (216) y romosozumab (217), seguidos de tratamiento antirresortivo, alendronato y denosumab respectivamente, mostraron un mayor incremento de DMO con la terapia secuencial y disminución de la incidencia de fracturas. Estos resultados son prometedores, por lo que la terapia secuencial podría ser una opción terapéutica válida para cierto tipo de pacientes con múltiples fracturas.

Con el fin de orientar a los profesionales sanitarios en la elección del fármaco más adecuado, *Hopkins et al* (218) realizó una revisión sistemática de la literatura en la que analizó 30 ensayos clínicos sobre 9 fármacos diferentes para la osteoporosis. Sus resultados fueron que la TPTD, denosumab y ácido zolendrónico tenían mayor probabilidad de eficacia en la reducción de FxV y FxNV. Asimismo, añadió que estos tres fármacos tenían mayor efecto para las FxV, mientras que el alendronato y risedronato tenían mayor efecto para las FxNV, de cadera o de muñeca. Por otro lado, *Zhang et al* (219) publicó un metaanálisis analizando la TPTD, denosumab y los bifosfonatos orales en el cual se observó la eficacia de todos ellos en la reducción de FxV y FxNV en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis excepto para el bifosfonato etidronato. Además, añadió que la TPTD y denosumab fueron más efectivas que el alendronato y risedronato en la reducción de FxV; denosumab, alendronato y risedronato pueden reducir el riesgo de fractura de cadera; y el risedronato también puede disminuir el riesgo de fractura de antebrazo.

Ante la cantidad de trabajos sobre los fármacos y la eficacia de los mismos, se han implementado diferentes guías para orientar a los facultativos sanitarios en la elección más adecuada del fármaco para

cada paciente. Un ejemplo de ello, son las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (67), actualizada en el 2019, que considera la eficacia y seguridad del fármaco, la presencia de fracturas previas, los tratamientos previos, la edad y las comorbilidades del paciente, así como el coste, entre otros factores a tener en cuenta en la elección del tratamiento. Otro ejemplo de ello, es la Guía europea para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas recientemente actualizada y publicada en 2020 por *Kanis et al* (220).

VI.5 Coste-utilidad

En el presente trabajo se ha diseñado un análisis desde un punto de vista de coste y de utilidad clínica de las diferentes líneas de tratamiento de la osteoporosis en España. Dado el amplio abanico de opciones existentes para tratar esta patología, se han escogido los fármacos más utilizados en nuestro país con el fin de facilitar al facultativo la elección más adecuada para cada paciente, siendo el primer trabajo nacional que compara la TPTD con otras terapias.

Se ha desarrollado una simulación de Markov, modelo apropiado para el estudio de enfermedades crónicas con diferentes situaciones clínicas, ampliamente utilizado en estudios de coste-utilidad y efectividad de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis (221–225). El ciclo de transición propuesto entre los estados ha sido de 1 año, considerando así el tiempo estimado de recuperación de una fractura, y con la intención de facilitar el análisis y la evaluación de los resultados del modelo, al igual que realizó otro trabajo español (226) y diferentes estudios internacionales (54,223,227,228) con una metodología similar. En el presente modelo, se ha realizado una simulación lo más semejante a la realidad, representada por 14 estados en los que se puede encontrar el paciente. Al igual que en los trabajos de *Yoshizawa* (221) y *Na Li et al* (223), se inicia el modelo en el estado sin evento, es decir, sin fractura. Posteriormente, pueden permanecer sin evento, sufrir una fractura o fallecer. En el siguiente ciclo, aquellos que hayan sufrido una fractura pueden volver a presentar otra, independientemente del tipo de fractura, sin tener que pasar por el estado postfractura, de la misma manera que realiza el modelo de *Yoshizawa et al* (221), aunque solamente con la FxV. En el caso de no presentar una fractura, entrarán en el estado postfractura correspondiente. Con este diseño, se acentúa el valor del factor de

riesgo de sufrir una fractura osteoporótica cuando se ha padecido una previa. Esta transición es diferente en los trabajos españoles de *Darbá et al* (56) e *Imaz et al* (226), en los cuales, los pacientes que presentan fractura de cadera o vertebral, ya no pueden sufrir una de muñeca o en otras localizaciones. En líneas generales, la mayoría de trabajos han utilizado modelos más sencillos, incluyendo solo las fracturas de cadera o vertebral (228), o posteriormente añadiendo otras localizaciones pero con ciertas limitaciones entre la transición de estados (229,230) y según el tipo de fractura.

En el presente trabajo, se han obtenido referencias españolas con la intención de validar un modelo para la toma de decisiones sanitarias en España. Sin embargo, no todos los datos necesarios para el diseño del modelo se encuentran recogidos en nuestro país. Ante la falta de un registro nacional de fracturas, dichos datos se han extraído del artículo publicado en 2013 de *Svedbom et al* (59) a partir de referencias epidemiológicas de otros países de la Unión Europea y extrapolándolos al resto de países. Es así como, debido a la dificultad de la obtención completa de datos nacionales, en este trabajo y en otros estudios españoles (56,226) se han empleado datos extraídos de la literatura para desarrollar los modelos. Otros artículos internacionales han seguido una sistemática similar, como por ejemplo el trabajo chino de *Na Li* (223), que utiliza datos de costes de China excepto en los parámetros de riesgos de fracturas, los cuales no están recogidos en ese país. En otro trabajo japonés (228) utilizan datos de adherencia del denosumab de estudios estadounidenses, así como datos de la eficacia del tratamiento extraídos de un metaanálisis.

Por otra parte, tampoco hay datos específicos de la tasa de mortalidad por edad, sexo y fractura en España. La publicación más completa encontrada en la literatura es la mencionada anteriormente (59), cuyas tasas de mortalidad eran menores que las publicadas por el INE en la población general. Por ello, para expresar en el modelo el aumento de mortalidad producido en el primer año por una fractura por fragilidad, en la presente tesis se decidió utilizar las tasas de mortalidad publicadas por el INE y sumar la incidencia de mortalidad en el primer año según la fractura y ajustada por comorbilidades publicada en el trabajo de *Svedbom et al* (59). Otros autores (55,224,230,231) asumen directamente en el modelo un 25-30% de exceso de mortalidad en el primer año relacionado con la fractura de cadera o vertebral. En otros trabajos españoles también se han encontrado con esta dificultad, solventado este problema mediante el empleo de tasas de mortalidad

regionales (232), o han ajustado el incremento de mortalidad solamente en el primer año de la fractura (226) y/o solamente en las fracturas de cadera y vertebral según otras publicaciones y posteriormente han extrapolado los datos a la población española (56).

El presente modelo se diseñó con una duración de los tratamientos recomendada en las guías clínicas (65–67) basadas en ensayos clínicos de eficacia y seguridad, y además, siguiendo una estrategia similar con otros trabajos de coste-utilidad (230,233). Los bifosfonatos y el denosumab se dieron durante 5 años en el escenario base. Además, demostrada la seguridad del tratamiento con denosumab durante 10 años (234), se decidió realizar un análisis de sensibilidad con esta duración al igual que hace el trabajo español de *Darbà et al* (56). La TPTD se administró durante 2 años, máxima duración recomendada. Diferentes trabajos (49,235–237) han demostrado que tras finalizar el tratamiento, los efectos en el hueso se mantienen, definido este periodo como *offset time*. Sin embargo, los datos son inconsistentes. Por ello, en el presente trabajo se ha establecido un *offset time* de 2 años para todos los fármacos y cuyo efecto se reduce linealmente hasta 0 durante este periodo. Con este efecto, se ha querido contrarrestar la adherencia y persistencia completas asumidas, hecho que ocurre en condiciones idólicas, ya que otros trabajos de coste-utilidad (55,56,230) tienen en cuenta este hecho y reducen el efecto del fármaco según los parámetros de adherencia y persistencia asumidas.

No existe un consenso sobre el valor adecuado de umbral de coste por AVAC. Cada país establece un valor orientativo, no oficial, para que los agentes puedan tomar decisiones en política de medicamentos y tecnologías sanitarias, encontrándose valores tan diferentes entre países. En los EE.UU. toman valores entre 100.000-297.000\$/AVAC (238). En Australia una revisión realizada entre 1994-2004 (239) propuso un valor de 69.900\$ australianos por AVAC ganados y el comité asesor de beneficios farmacéuticos del país propuso en 2015-2016 en referencia a otros fármacos (240,241), un rango aceptable de 45.000-75.000\$ australianos/AVAC. En Gran Bretaña las recomendaciones del NICE se manejan entre valores de 20.000-30.000€/AVAC valorándose cifras superiores en patologías con esperanza de vida inferior a dos años (242,243). Por otro lado, la sociedad inglesa estaría dispuesta a pagar entre 30.000-70.000€/AVAC en una investigación realizada por el departamento de salud del Reino Unido (244). La OMS sugirió que un procedimiento sería coste-efectivo si el valor estuviera entre 1 y 3 veces la renta per cápita del

país (245). Un trabajo griego realizado en 2015 (54) propone un umbral coste-útil de 30.000€/AVAC que correspondería a 2 veces la renta per cápita en 2014. En España, tampoco existe una cifra oficial recomendada. Trabajos iniciales lo situaban en 20.000-30.000€/AVAC (68,69). Posteriormente, una revisión española realizada por *De Cock et al* (246) en 2007 sugiere que un valor razonable se encontraría en el rango de 30.000 a 45.000€/AVAC. En la presente tesis doctoral, se ha establecido un umbral límite en 20.000-30.000€/AVAC, analizando posteriormente umbrales más elevados y en los cuales la decisión terapéutica podría variar.

En el análisis inicial del presente trabajo, todos los fármacos (alendronato, risedronato, denosumab y TPTD) resultan más útiles que la no intervención. Por tanto, dependiendo del umbral de pago establecido, todas ellas podrían ser alternativas costo-útiles frente a la no intervención. En el escenario base, según la edad de inicio de tratamiento, los resultados coste-utilidad varían. Desde los 50 hasta los 70 años, la TPTD aparece como la alternativa coste-útil cuando se administra en pacientes que hayan presentado una fractura. Sin embargo, a partir de los 80 años queda dominada por el alendronato, no siendo una alternativa coste-útil. Además, en el análisis de sensibilidad, se observa que tampoco es coste-útil si se administra antes de la aparición de fracturas, corroborando en este sentido, la indicación en las guías clínicas como tratamiento de la osteoporosis de segunda línea, es decir, en pacientes de alto riesgo y que hayan presentado fractura.

Un modelo realizado por *Murphy et al* con datos suecos (247), justifica el uso de TPTD con un umbral de 50.000€/AVAC como primera línea de tratamiento en comparación con bifosfonatos en pacientes de 69 años con una DMO baja o en tratamiento con corticoides, y que tuvieran una FxV reciente. En el estudio anterior a la edad de 70 años, el RCUI de la TPTD frente al no tratamiento es de 18.701€/AVAC, y de 36.995€/AVAC frente a los bifosfonatos, resultados similares aunque un poco más elevados que en la presente tesis, 13.850€/AVAC y 18.301€/AVAC, respectivamente. Igualmente, el modelo iraní realizado por *Taheri et al* (222) considera la TPTD como coste-útil con una probabilidad de un 51% o un 83% y un umbral de pago aceptado de 2 o 3 veces el producto interior bruto/cápita respectivamente, cuando se utiliza en los pacientes con osteoporosis severa (baja DMO y/o fractura previa). Por el contrario, en el trabajo de *Na Li et al* (223), que analiza una población mayor de 60 años con una DMO baja y sin fractura, la TPTD sería una estrategia coste-útil

solo si el precio de la misma se redujera en un 76,7% de su valor (coste anual en 2018 en China fue de 11.220 \$ estadounidenses). *Silvermann et al* (233) publican en 2015 un análisis coste-utilidad con un modelo realizado con datos estadounidenses en hombres mayores de 75 años, una DMO baja y una prevalencia de FxV del 23%, en el que obtienen una dominancia del denosumab frente al resto de alternativas (bifosfonatos y TPTD) con un RCUI de 16.888\$/AVAC ganados respecto al alendronato, fundamentalmente debido a la reducción del riesgo de fractura y a la mejor persistencia del denosumab frente a los bifosfonatos. Cabe destacar en este trabajo el bajo porcentaje de hombres que habían presentado una FxV a diferencia de la presente tesis, en la que la TPTD se administra en pacientes con fractura. Otro trabajo estadounidense publicado en 2017 (248) que compara el ácido zolendrónico frente a dos agentes anabólicos (TPTD y abaloparatida) utilizados como tratamientos de primera línea en pacientes con riesgo de osteoporosis, ambas terapias anabólicas presentan umbrales superiores a 150.000\$/AVAC, teniendo la TPTD un RCUI cercano al millón de dólares. Asimismo, con la teoría reciente de tratamiento secuencial combinado, cuyo objetivo es el de formar hueso y posteriormente mantenerlo, dos recientes trabajos estadounidenses (224,248) analizan la terapia secuencial de TPTD-alendronato vs alendronato durante 10 años en mujeres blancas con fractura osteoporótica previa, y TPTD vs zolendronato o no tratamiento, respectivamente. Dichos trabajos no obtienen resultados coste-útiles del uso de la TPTD a pesar de rebajar su precio un 70% con un umbral de aceptación de 150.000\$/AVAC, debido al alto coste del fármaco en este país. Estas grandes diferencias en los resultados mencionados previamente de trabajos estadounidenses y chinos frente a los europeos, se deben fundamentalmente al elevado precio de la TPTD en estos países y a su utilización en algunos de ellos como tratamiento de primera línea en pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fractura pero sin haberla sufrido. El coste de la TPTD en 2018 fue de 20.161\$/año en EE.UU. (224), frente a 4.888€/año en España y 5.380 €/año en Suecia en 2011(247).

En la presente tesis, a la edad de los 50 años, el umbral coste-utilidad para los antirresortivos (bifosfonatos y denosumab) resulta muy elevado (>50.000€/AVAC) frente al no tratamiento. Sin embargo, extendiendo la duración del tratamiento con denosumab a 10 años, sí que sería una alternativa coste-útil dentro del umbral establecido. Es a partir de los 60 y 70 años, cuando el alendronato y denosumab aparecen como alternativas coste-útiles dentro de los umbrales aceptados de

20.000-30.000€/AVAC frente a la no intervención. La gran mayoría de trabajos de coste-utilidad publicados, hacen referencia a estos dos fármacos, con resultados diferentes según la población que se analice. Como ejemplos, *Parthan et al* (230) publicaron un trabajo en 2013 en referencia a los EE.UU., en el cual se compara el denosumab frente a los bifosfonatos, obteniendo el alendronato como alternativa coste-útil debido a su menor coste. Posteriormente, le sigue el denosumab que domina al ibandronato y risedronato. Además, sus resultados de sensibilidad muestran que en pacientes con alto riesgo de fractura continúa dominando el alendronato, pero el coste incremental con respecto al denosumab es de solo 7.900 dólares; y en los pacientes mayores de 75 años el denosumab es la alternativa coste-útil, con referencia de un umbral de 100.000\$/AVAC. Dos artículos japoneses (221,228) obtienen que el denosumab es coste-útil con respecto al alendronato en pacientes mayores de 65, 75 y 80 años con alto riesgo de fracturas aceptando un umbral de 50.000\$/AVAC. Sin embargo, en un trabajo australiano realizado en 2016 (249) basado en un modelo de transición y no en uno de Markov, concluye que debería reducirse el precio del denosumab en un 50% para que fuera coste-útil frente al alendronato. En una revisión sistemática publicada recientemente en Junio 2020 (57) que estudia varios fármacos no-bifosfonatos (denosumab, raloxifeno, romosozumab, TPTD) entre ellos, y con respecto a los bifosfonatos y la no intervención, concluye que los fármacos no-bifosfonatos son efectivos en la reducción de fracturas pero los RCUI se encuentran por encima del umbral 20.000-30.000€/AVAC aplicado generalmente. En dicho trabajo, el denosumab podría encontrarse en un umbral inferior a 30.000€/AVAC en niveles de riesgo muy altos o para pacientes con alto riesgo (baja DMO y alto riesgo de fractura) y características específicas. Por otro lado, el raloxifeno fue dominado por la no intervención en la mayoría de las categorías de riesgo.

Analizando las referencias españolas sobre coste-utilidad encontradas en la literatura, un trabajo publicado en 2002 (250), compara el alendronato y risedronato frente a placebo, presentando el risedronato mejores resultados de coste-utilidad en pacientes mayores de 70 años, independientemente de la adherencia. En la presente tesis, el risedronato queda dominado por el resto de alternativas en todos los subgrupos analizados, esta diferencia de resultados es debido a que en España en el año 2002, el coste del risedronato era menor que el del alendronato. Por el contrario, en el trabajo de *Imaz et al* (226) en el que los costes utilizados son del 2010, el alendronato era más barato que el

risedronato en estas fechas y los resultados de coste-utilidad cambian. En dicho trabajo, se compara la no intervención, el suplemento calcio-vitamina D, alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno y ranelato de estroncio. En él se observa que la no intervención o calcio-vitamina D es la alternativa coste-útil si el tratamiento se inicia entre los 50-72 años, en cambio, a partir de los 73 años el alendronato domina a todas las alternativas consideradas tomando de referencia el umbral de aceptación propuesto por el NICE (20.000-30.000€/AVAC), al igual que los resultados de la presente tesis. Un estudio español reciente realizado por *Darbà et al* (56), compara el denosumab frente a la no intervención, bifosfonatos genéricos y el ranelato de estroncio. Sin embargo, no añade TPTD en el análisis, punto que difiere de la tesis actual. En este trabajo publicado en 2015, el denosumab aparece como alternativa coste-útil con un umbral de aceptación de 30.000€/AVAC en mayores de 70 años y con una fractura previa o DMO baja. Los valores de coste-utilidad mejoran todavía más al extender la duración a 10 años de tratamiento, al igual que se observa en la presente tesis. Asimismo, el denosumab no presenta resultados de coste-utilidad en pacientes más jóvenes de 70 años y sin fractura, siendo en este caso el alendronato la alternativa dominante.

En el diseño del modelo de la tesis, se ha asumido que la adherencia y persistencia han sido completas con respecto a todos los fármacos. Este hecho desgraciadamente no ocurre en la realidad. Es por ello, que debe ser considerado en la prescripción del tratamiento en los escenarios en los cuales, el umbral de pago aceptado presente varias alternativas costo-útiles, ya que como se observa en el trabajo de *Freemantle et al* (251), parece que el denosumab podría ser una elección con mayor adherencia. En el trabajo español de *Imaz et al* (226) analizaron la adherencia y la consecuente reducción del efecto de los fármacos, en el cual el alendronato obtuvo un resultado coste-útil dentro del umbral establecido iniciando el tratamiento tres años antes (a los 66 años frente a los 69 años) en el escenario de adherencia óptima frente a la parcial, pero sin cambios en la dominancia del alendronato. Por otro lado, un trabajo francés (225) observó que el risedronato administrado en tabletas gastroresistentes para evitar los efectos secundarios y mejorar la adherencia fue coste-útil con un umbral de aceptación por debajo de los 60.000€/AVAC frente al alendronato semanal o la no intervención. El beneficio mejoró con la edad del paciente y el riesgo de fractura, ya que al aumentar el riesgo de fractura la persistencia se incrementó, llegando a un umbral por debajo de 20.000€/AVAC en paciente con DMO baja y fracturas previas, incluso

siendo dominante en mayores de 75 años. Al igual que en la presente tesis, otros trabajos como el griego de *Makras* (54) o el chino de *Na Li* (223) también asumieron una persistencia del 100% para facilitar el modelo. En este último, el zolendronato fue la alternativa coste-útil dentro del umbral establecido por el gobierno chino de 28.624\$/AVAC. Si bien, se ha de tener en cuenta que este fármaco se administra de manera anual e intravenosa, pudiendo crear cierta reticencia en los pacientes al tener que acudir al hospital para dichos trámites.

En conclusión, la elección del fármaco según la perspectiva de coste-utilidad varía principalmente en función del umbral de pago que se acepte. Se debe tener presente que por debajo de 20.000€/AVAC la TPTD es la opción dominante cuando existe fractura y en un rango de edad de 50-70 años. Esto se ajusta a las recomendaciones de las guías clínicas, en las cuales la TPTD es un fármaco de segunda línea, útil en pacientes con fracturas previas, elevado riesgo de nueva fractura, en los cuales otras terapias previas no hayan sido efectivas y que por sus características de formación de hueso estaría indicado. No es coste-útil, dado su elevado precio en los casos que no presenten fractura. Respecto a los antirresortivos, a partir de los 50 años el denosumab sería una alternativa coste-útil si se administrara durante 10 años, añadiendo además una posible mejor adherencia al tratamiento según las características del paciente. Por otro lado, el alendronato estaría indicado según la perspectiva de coste-utilidad en pacientes con osteoporosis a partir de los 60 años, siendo la elección de menor coste en los mayores de 80 años.

VI.6 Limitaciones

A continuación, se describen las limitaciones de la presente Tesis Doctoral detalladas en función de las dos secciones del trabajo.

Estudio clínico y de calidad de vida en pacientes tratados con TPTD

En primer lugar, se trata de un estudio observacional prospectivo de una muestra de pacientes sin un grupo control, ya sea placebo u otro fármaco para la osteoporosis, con el que poder comparar resultados y eficacia terapéutica.

El tamaño de la muestra es inferior al de otros trabajos realizados en otros países, lo que podría reducir su fiabilidad. Aún así, los

resultados obtenidos son similares a otros estudios cuyas muestras son más elevadas, siendo el primer trabajo observacional prospectivo publicado en España sobre el tratamiento con TPTD en pacientes con osteoporosis.

La duración del tratamiento no ha sido igual en todos los pacientes (18 o 24 meses) debido al cambio de pauta utilizada durante el periodo de recogida de datos. Según el enfoque de análisis, este hecho puede suponer una limitación a la hora de valorar resultados o, por el contrario, un punto a favor para analizar y comparar la eficacia del fármaco según su duración. En la presente Tesis, este hecho fue considerado como una variable más de análisis y punto fuerte del estudio.

En la mayoría de los estudios descritos anteriormente en la discusión, los resultados se analizan por intervalos de tiempo tomando de referencia los seis primeros meses de tratamiento. En este trabajo no fue posible la recogida de datos por intervalos de seguimiento debido a la alta demanda asistencial de la consulta de la Unidad del Dolor, teniendo que restringir el número de visitas con respecto a dichos trabajos. Es por ello, que el punto fuerte de este trabajo es, precisamente, el diferente enfoque de análisis ya que se analiza la mejoría de cada paciente con respecto al estado de salud inicial.

Modelo coste-utilidad

Para la construcción del modelo de evaluación económica de Markov, el escenario ideal hubiera sido la obtención de datos a partir del análisis clínico realizado en el presente trabajo. Sin embargo, no fue factible debido a que la mayoría de las utilidades de este trabajo corresponden a pacientes con FxV y no es posible completarlo para el resto de fracturas. Además, otro escenario ideal hubiera sido extraer dichos datos de un registro nacional de fracturas osteoporóticas en España, el cual, no existe todavía. Por tanto, para la construcción del modelo, los datos han sido obtenidos de la literatura tras una revisión exhaustiva de la misma, seleccionando los artículos más completos y recientes para que se ajustaran lo máximo posible a la realidad española.

A pesar de diseñar el modelo lo más cercano a la realidad, se ha podido subestimar la producción de algún evento, como por ejemplo presentar un paciente dos fracturas al mismo tiempo, evento difícil de

plasmar en este tipo de modelo que intenta simplificar los procesos para un análisis más sencillo. Además, para facilitar el modelo, se ha asumido que la adherencia y persistencia a los tratamientos han sido completas, hecho que no suele ocurrir en la realidad. Así, en los escenarios en los que según el umbral de pago aceptado existan varias terapias coste-útiles, este hecho debe considerarse en la prescripción de una terapia según las características del paciente.

CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones extraídas en la presente Tesis doctoral se basan en los objetivos planteados al inicio y se estructuran según el trabajo de revisión de la literatura, el estudio clínico y de calidad de vida en pacientes tratados con teriparatida en España y la evaluación económica del tratamiento de la osteoporosis en España.

Revisión de la literatura

1- La osteoporosis es una enfermedad silente que suele pasar desapercibida hasta la aparición de la fractura. El dolor de espalda derivado de las fracturas vertebrales, así como la agresión corporal de cada fractura, su tratamiento y recuperación, alteran la calidad de vida del paciente, sobre todo en pacientes de edad avanzada y frágiles, teniendo mayor repercusión la fractura de cadera seguida de la fractura vertebral.

2- La fractura osteoporótica ocasiona la mayor parte de los costes sanitarios de la enfermedad derivados de la asistencia hospitalaria por los ingresos y reingresos, ocupando un porcentaje menor el coste farmacológico. La fractura de cadera es la que mayor coste sanitario produce, seguida de la fractura vertebral y posteriormente de la fractura de muñeca.

Estudio clínico y de calidad de vida en pacientes tratados con Teriparatida en España

3- En España, los pacientes con dolor vertebral moderado provocado por la osteoporosis son mayormente mujeres con un rango de edad que va desde los primeros años de la menopausia hasta edades más avanzadas, las cuales han sufrido en su mayoría una fractura osteoporótica y, dado que se trata de una enfermedad crónica, más de la mitad ya han iniciado algún tipo de terapia osteoporótica previa.

4- El resultado de tratamiento con teriparatida en pacientes con osteoporosis supone una mejora del dolor de espalda y de la calidad de vida de estos pacientes, así como una reducción en el número de fracturas por fragilidad.

5- Los pacientes con mayor dolor previo al tratamiento con teriparatida presentan una mejora superior de su dolor, con mayor probabilidad de mejora aquellos que presentaron una fractura previa o tomaron algún tratamiento previo, y sin diferencias entre los grupos de edad.

6- Los pacientes con peor estado inicial de su calidad de vida antes del tratamiento con teriparatida, obtuvieron mayores mejorías en su calidad de vida, siendo superior en aquellos pacientes que no presentaron fractura previa y los menores de 75 años. Es decir, la presencia de una fractura previa y la edad avanzada complican la recuperación de la calidad de vida de los pacientes. La toma de algún tratamiento osteoporótico previo a la administración de la teriparatida no influyó en el resultado de calidad de vida, a diferencia del dolor.

7- Con la administración de la teriparatida, se produjo una importante reducción del número de fracturas pasando de un 73% inicial frente al 17%, al finalizar el tratamiento. Además, esta reducción se mantuvo en el tiempo, de forma que a los 24 meses el 76% de los pacientes no había sufrido ninguna fractura y a los 6 años solo la mitad de los pacientes presentó una nueva. Los principales factores de presentar una fractura posterior al tratamiento con la teriparatida fueron: la fractura previa al tratamiento y la duración del tratamiento de 18 meses frente a 24 meses.

Evaluación económica del tratamiento de la osteoporosis en España

8- Del modelo coste-utilidad diseñado en el tratamiento de la osteoporosis en España se concluye que las terapias farmacológicas con alendronato, risedronato, denosumab y teriparatida son más útiles que la no intervención. Sin embargo, desde la perspectiva de coste-utilidad, la elección del tratamiento varía principalmente en función del umbral de pago establecido.

9- La teriparatida es la alternativa coste-útil en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con fractura a partir de los 50 años estableciendo un umbral de pago de 20.000€/Años de vida ajustados por calidad. Sin embargo, es la terapia más costosa no apareciendo coste-útil en los casos que no presenten fractura y, además, en edades superiores a los 80 años con fractura. Así, desde el punto de vista económico, su indicación debe ajustarse a las recomendaciones de las guías clínicas como terapia de segunda línea en pacientes con fracturas previas y elevado riesgo de nueva fractura, en los cuales otros tratamientos no hayan sido efectivos y/o que por sus características de formación de hueso estaría indicado para el paciente.

10- Las terapias antirresortivas con alendronato y denosumab se presentan como las alternativas de tratamiento de la osteoporosis

coste-útiles dependiendo de la edad de inicio y duración del tratamiento. Así, en un umbral de aceptabilidad de 20.000€/Años de vida ajustados por calidad, el tratamiento con denosumab iniciado a los 50 años solo resulta coste-útil cuando se pauta durante 10 años. Sin embargo, para pacientes de edad avanzada, el tratamiento de elección desde el punto de vista de coste-utilidad es el alendronato durante 5 años.

REFERENCIAS

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division (2011) World Population Prospects test. Data accessed November, 2011. <http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/p2k0data.asp>.
2. Oeppen J VJ. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002;296(5570):1029–31.
3. da Silva JGFB, Cader SA, Dopico X, Iglesias Soler E, Martin Dantas EH. Fortalecimiento muscular, nivel de fuerza muscular y autonomía funcional en una población de mujeres mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):256–61.
4. Cortés JJB. Función y fragilidad: ¿qué tenemos que medir? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2006;41(SPEC. ISS. 1):36–42.
5. K R. What would make a definition of frailty succesful? *Age Ageing*. 2005;34:432–4.
6. WM BI. A coceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci*. 2002;57A:M283-8.
7. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(1163):1–17.
8. Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med*. 2019;6(June):1–5.
9. Ferruci L, Guralnick M, Studenski S, Fried L, Cutler GB WJ. The Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:625–34.
10. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):46–56.
11. Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM FL. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older woman. *Am J med*. 2005;118:1225–31.
12. Ambagtsheer RC, Beilby JJ, Visvanathan R, Dent E, Yu S, Braunack-Mayer AJ. Should we screen for frailty in primary care settings? A fresh perspective on the frailty evidence base: A narrative review. *Prev Med (Baltim)*. 2019;119(May 2018):63–9.

13. Thinks B. Frailty: language and perceptions. A report prepared by Britain Thinks on behalf of Age UK and the British Geriatrics Society. 2015.
14. Geneva: World Health Organization. World Report on Ageing and Health. 2015.
15. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy (New York)*.2018;122(1):4–11.
<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.09.006>
16. Consensus development conference 1993. Diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646–50.
17. 1996 World Congress on Osteoporosis. Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May 1996. *Osteoporos Int*. 1996;6 (Suppl 1):84–351.
18. Riggs BL ML. Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med*. 1983;75:889–901.
19. Seeman E. Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep*. 2004;2(3):90–6.
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=16036088&retmode=ref&cmd=prlinks%0Apapers2://publication/doi/10.1007/s11914-004-0016-0>
20. Riggs BL, Kholsa S ML. A unitary model for involuntional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type 1 and type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. 1998, 13:763–773. *J Bone Min Res*. 1998;13:763–73.
21. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*. 2000;106:1553–60.
22. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(11):576–81.
23. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015;99:11–5.
24. Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH Jr A, LV. The bone “quality” problem. *Calcif Tissue Int*. 1992;Sep;51(3):169–72.

25. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus statements. 2000;17(1):1–45.
26. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P D-, euf F DP. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005 Oct; 20(10): 1813-9. *J Bone Min Res.* 2005;Oct; 20(10):1813–9.
27. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439–43.
28. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. World Health Organization.1988.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42088>
29. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis : assessing the risk of fragility fracture. 2012;(August).
30. Kaye AD, Baluch A SJ. Pain Management in the Elderly Population:A Review. *Oschner J Fall.* 2010;10(3):179–87.
31. Tarride J-E, Burke N, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, Papaioannou A, et al. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatr.* 2016;16(84).
32. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):79–92.
33. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):10–4.
34. Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, Ljunggren O, Karlsson L, Ström O, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int.* 2019;30(3):601–9.
35. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V, Eisman J a J, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J bone Miner Res.*2013;28(11):2317–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616397>

36. Tsujimoto M, Uenaka K, Iwata A, Higashiuchi Y SH. Effects of teriparatide in Japanese and non- Japanese populations: bridging findings on pharma- cokinetics and efficacy. *J Bone Min Metab.* 2012;30:326–37.
37. Saito M, Marumo K, Kida Y, Ushiku C, Kato S, Takao-Kawabata R et al. Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic se- nescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1–34) for 18 months contribute to improvement of bone stren- gth in ovariectomized mon. *Osteoporos Int.* 2011;22:2373–83.
38. Jerome CP, Burr DB, Van Bibber T et al. Treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months increases cancellous bone volume and improves trabecular architecture in ovariectomized monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone.* 2008;28(2):150–9.
39. Jiang Y, Zhao J MB et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) (teriparatide) improves cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res.* 2003;18(11):1932–41.
40. Misof BM, Paschalis EP, Blouin S et al. Effects of 1 year daily teriparatide treatment on iliacal bone mineral density distribution (BMDD) in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate. *J Bone Min Res.* 2010;25(11):22972–303.
41. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study. *J Bone Min Res.* 2001;16(10):1846–53.
42. Burshell A, Scheele WH, Kulkarni Pm et al. Percentage change in bone density underestimates the skeletal response to teriparatide in humans. *Programs and Abstracts. Endocr Soc 85th Annu Meet June 19-22. :Abstract P2-502, 429.*
43. Chen A, Stein EM, Recker RR et al. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res.* 2007;22(8):1173–80.
44. Lindsay RP, Miller G, Pohl E, Glass VP, Chen J KH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:943–8.

45. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Min Res.* 2008;23(10):1591–600.
46. Wade SW, Satram-Hoang S, Nadkar A, Macarios D TA. Impact of Medication Adherence on Health Care Utilization and Productivity: Self-Reported Data From a Cohort of Postmenopausal Women on Osteoporosis Therapy. *Clin Ther.* 2011;33(12):2006–15.
47. Saag Kg, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3346–55.
48. Oswald AJ, Berg J, Milne G RS. Teriparatide Treatment of Severe Osteoporosis Reduces the Risk of Vertebral Fractures Compared with Standard Care in Routine Clinical Practice. *Calcif Tissue Int.* 2014;94:176–82.
49. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barret A, Karras D et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. 2012; 166(1):87–97. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):87–97.
50. Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, Langdahl BL, F Lems WF, Walsh JB et al. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: 1the European Forsteo Observational Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:251.
51. Adachi JD, Hanley DA, Lorraine JK et al. Assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month, multicenter, open-label, prospective stud. *Clin Ther.* 2007;29(9):2055–67.
52. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C NM. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Min Res.* 1993;8:1137–48.

53. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2001;28(6):425–9.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656701704064>
54. Makras P, Athanasakis K, Boubouchairopoulou N, Rizou S, Anastasilakis AD, Kyriopoulos J, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. *Osteoporos Int*. 2015;26(7):1949–57.
55. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):967–82.
56. Darbà J, Kaskens L, Vilela FS, Lothgren M. Cost-utility of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Spain. *Clin Outcomes Res*. 2015;7:105–17.
57. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MMS, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2020;24(29):v–313.
58. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1–2).
59. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1–2):195–218.
60. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott T a, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):721–39.
<http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>
<http://publication/doi/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>
61. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Patrones de mortalidad en España, 2016*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2019.

62. Imaz Iglesia I, Rubio González B, López Delgado M et al. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. 2010.
63. Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgström F, Nicholson GC, Shore-Lorenti C, Stuart AL, et al. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporos Int.* 2015;26(6):1781–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3088-z>
64. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal.* 2008;11(1):44–7.
65. Etxebarria-Foronda I, Caeiro-Rey JR, Larrainzar-Garijo R, Vaquero-Cervino E, Roca-Ruiz L, Mesa-Ramos M, Merino Pérez J, Carpintero-Benítez P FCAG-GE. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015;59(6):373–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recot.2013.03.003>
66. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1).
67. Naranjo Hernandez A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica.* 2019;15(4):188–210.
68. Pinto JL RR. ¿Cuánto vale la pena gastarse para ganar un año de vida ajustado por la calidad? Un estudio empírico. En: *El valor monetario de la salud.* Springer-Verlag, editor. Barcelona; 2001. 52–91 p.
69. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prietoa L, Pintod JL. What is an efficient health technology in Spain? *Gac Sanit.* 2002;16(4):334–43.
70. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154–70.
71. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.

72. Moayyeri A, Hammod CJ, Hart Dj ST. Effects of age on genetic influence on bone loss over 17 years in women: the Healthy Ageing Twin Study (HATS). *J Bone Min Res.* 2012;27(10):2170–8.
73. Briot K. *Ostéoporose postménopausique.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2011;Appareil I:14-024-A-20.
74. Mesa Ramos M E. Guía de práctica clínica osteoporosis. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y traumatología. 2010. MultimédicaProyectosSL.
http://www.secot.es/ckeditor/kcfinder/upload/files/GEIOS_Guia_de_Practica_Clinica__Osteoporosis.pdf
75. National Institute for Health and Care Excellence. Fragility fracture risk assessment. 2016;(September).
76. Seiom CDED La guía de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. 2014;1–153.
77. Looker AC, Wahner HW, Dunn WI, Calvo MS, Harris TB HS. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. , 1988; 8 (5): 468-9. *Osteoporos Int.* 1988;8(5):468–9.
78. Lara Oterino JM et al. Consenso andaluz sobre el abordaje de la osteoporosis en atención primaria. Soc Andaluzas Med Fam (SAMFyC, Semer Andalucía, SEMG Andalucía). 2014;(Febrero):1–94.
79. *Osteoporosis.* *Medicine (Baltimore).* 2006;9:19–48.
80. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385–97.
81. Snower-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, Carter DR MR. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Min Res.* 7(7):761–9.
82. Chow R, Harrison JE NC. Effect of two randomised exercise programmes on bone mass of healthy postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed).* 295(6611):1441–4.
83. Ebeling PR, Daly Rm, Kerr DA KM. An evidence-infomed strategy to prevent osteoporosis in Australia. *Med J Aust.* 198(2):90–1.

84. Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, Nordin BE, Marshall DH. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* (London, England). 1970 Sep 12 [cited 2016 Dec 15];2(7672):535–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4195202>
85. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010 Jul 27 [cited 2016 Dec 15];21(7):1151–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422154>
86. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. *JAMA*. 2005 Nov 9 [cited 2016 Dec 15];294(18):2336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278362>
87. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res*. 2009 May [cited 2016 Dec 15];24(5):935–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19113911>
88. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of Dietary Protein on Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000 Dec 1 [cited 2016 Dec 15];15(12):2504–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127216>
89. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2002 Apr [cited 2016 Dec 15];75(4):773–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916767>
90. Frassetto LA, Morris RC, Sebastian A. Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol*. 1996 Dec [cited 2016 Dec 15];271(6Pt2):F1114–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997384>
91. Ludwig M-G, Vanek M, Guerini D, Gasser JA, Jones CE, Junker U, et al. Proton-sensing G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2003 Sep 4 [cited 2016 Dec 15];425(6953):93–8. <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature01905>

92. Tomura H, Mogi C, Sato K, Okajima F. Proton-sensing and lysolipid-sensitive G-protein-coupled receptors: A novel type of multi-functional receptors. *Cell Signal*. 2005 Dec [cited 2016 Dec 15];17(12):1466–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014326>
93. Frick KK, Krieger NS, Nehrke K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases intracellular calcium in bone cells through activation of the proton receptor OGR1. *J Bone Miner Res*. 2009 Feb;24(2):305–13. <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.081015>
94. Komarova S V, Pereverzev A, Shum JW, Sims SM, Dixon SJ. Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) on the calcium/calcieneurin/NFAT pathway in osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 15;102(7):2643–8.
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0406874102>
95. Kanis J., 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;35(2):375–82.
96. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture Europe PMC Funders Group. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):775–80.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5338733/pdf/emss-71533.pdf>
97. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Sanders KM, Sigurdsson G, et al. Characteristics of recurrent fractures. 2018;29(8):1747–57.
98. Sheer RL, Barron RL, Sudharshan L, Pasquale MK. Validated prediction of imminent risk of fracture for older adults. *Am J Manag Care*. 2020 Mar;26(3):e91—e97.
<https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42641>
99. 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;35(5):1029–37.
100. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39(2):253–9.

101. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA SA. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: European vertebral osteoporosis study. *J Bone Min Res.* 1996;11(10):10–7.
102. Broy SB, Tanner SB. Official Positions for FRAX® Clinical Regarding Rheumatoid Arthritis: From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):184–9.
103. Mithal A, Wahl DA, Dawson-Hughes B, Bonjour J-P, Eisman JA, El G, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1807–20.
104. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996;348:145–9.
105. Marshall D, Johnell O, Falch WH. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254–9.
106. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Knäuper S. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42:467–75.
107. Binkley N, Bilezikian Jp, Kendler DL et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 position Development Conference. *J Clin.* 2006;9:4–14.
108. Lewin CE, Gordon CM, Baim S et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2007;43:1115–21.
109. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2001 Dec 12 [cited 2017 Feb 20];286(22):2815.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.286.22.2815>
110. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1108–12.

111. Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density.
112. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Maris T, Dimitriou P HA. Discrimination of hip fractures by quantitative ultrasound of the phalanges and the calcaneus an dual X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol.* 2004;50(3):268–72.
113. Karjalainen J, Riekkinen O, Toöyräs J, Hakulinen M, Kröger H RT et al. Multi-site bone ultrasound measurements in elderly women with and without previous hip fractures. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1287.
114. Li Y, Yan L, Cai S, Wang P, Zhuang H, Yu H. The prevalence and under-diagnosis of vertebral fractures on chest radiograph. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:235.
115. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmberg JV, Bech M HA et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone.* 2013;56:16–22.
116. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW GA et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Min Res.* 2011;26:420–7.
117. Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O’Driscoll OM RS. Clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: A comparison of FRAX and QFracturesScores. *Calcif Tissue Int.* 2011;89:172–7.
118. Naranjo A, Ojeda Bruno S. FRAX ® español; se hace camino al andar. *Med Clin.* 2015;144(1):21–3.
119. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clínica (English Ed.* 2015;144(1):1–8.
120. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D ECM. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2011;2:85–94.

121. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50(1):373–7. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328211013457>
122. Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JCT LS. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *NSW Public Heal Bull*. 2011;22(4):78–83.
123. Jm O. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos . Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(2):89–95.
124. Ralston SH, Kou TD, Wick-Urban B et al. Risk of upper gastrointestinal tract events in risedronate users switched to alendronate. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(298–304).
125. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3161–9. <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1569>
126. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756–65. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355138705%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493%5Cnhttp://va8ef71f8s.search.serialssolutions.com/?sid=EMBASE&issn=00284793&id=doi:10.1056%2FNEJMoa0809493&atitle=Denosumab+for+p>
127. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo, and active-controlled clinical trial. *J Bone Min Res*. 2008;23:1923–34.
128. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697–708.

129. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med.* 2000;109(4):267–76.
130. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:326–39.
131. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine.* 2019;64(3):441–55.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01919-8>
132. Christodoulou C CC. What is osteoporosis? *Postgrad Med J.* 2002;79:133–8.
133. Kanis J a. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. *World Health.* 2007;339.
http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
134. Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–56.
135. Melton LJ, 3rd C. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Min Res.* 7(9):1005–10.
136. Kanis, J A, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669–74.
137. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG CC. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.* 29(6):517–22.
138. Johnell O KJ. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 17(12):1726–33.
139. Wright NC, Looker A, Saag K, Curtis JR, Dalzell ES, Randall S D-HB. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine in the United States. *J Bone Min Res.* 2014;
140. National Bone Health Alliance. 2Million2Many. <http://www.2million2many.org/>. Accesed 3 July 2013.

141. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A TA. Incidence and economic burden osteoporosis-related fractures in United States, 2005-2025. *J Bone Min Res.* 22(3):465–75.
142. Jean S, O'Donnell S, Lagace C et al. An age-period-cohort analysis. *J Bone Min Res.* 28(6):1283–9.
143. International Osteoporosis Foundation. Nyon S. The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. 2012;
144. International Osteoporosis Foundation. The Asian Audit: Epidemiology, costs and burden osteoporosis in Asia 2009. 2009;
145. Braningan T. China faces “timebomb” of ageing population. *Guardian.*
146. Xia WB, He SL, Xu L et al. Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China. *J Bone Min Res.* 2012;27(1):125–9.
147. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis--executive summary. *Arch Osteoporos.* 2012;7(1–2):3–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203733>
148. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009 Sep 1;27(5):620–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568689>
149. H. H. Features of limb fractures: a review of epidemiology from a Japanese perspective. *J Bone Min Res.* 2007;25(5):261–5.
150. International Osteoporosis Foundation. The Eastern European & Central Asian Regional Audit: Epidemiology, costs & burden in 2010. 2010;
151. International Osteoporosis Foundation. The Middle East & Africa Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. 2011;
152. J. Á. Prevención de la osteoporosis. El costo de la desinformación del paciente. *Econ Salud.* 2002;1(4):24–6.
153. Curiel MD, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Cano RP, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina Española. *Med Clin (Barc).* 2001;116(3):86–8.

154. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278–85.
155. Kanis JA JO. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005;16:229–38.
156. Viktoria Stein K, Dorner T, Lawrence K, Kunze M RA. Economic concepts for measuring the costs of illness of osteoporosis: an international comparison. *Wien Med Wochenschr*. 2009;159(9–10):253–61.
157. Watt JJ, Abimanyl-Ochom J SK. Osteoporosis costing all Austral- ians. A new burden of disease analysis-2012–2022. *Osteoporos Aust*. 2012;
158. Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, Chen M PA. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010–2050. *Osteoporos Int*. 2015;26:1929–37.
159. Harada A, Matsui Y, Takemura M, Ito Z, Wakao N OT. Cost-utility analysis of osteoporosis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi. Jpn J Geriatr*. 2005;42:596–608.
160. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ [Internet]*. 2019 Jul 3;22(7):638–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1590843>
161. Caeiro JR, Montejo J, Carpintero P. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int*. 100.
162. Ray JA, Valentine WJ SK et al. Review of the cost of diabetes complications in Australia, Canada, France, Germany, Italy and Spain. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1617–29.
163. Bouza C, Lopez T, Palma M AJ. Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: analysis of The National Hospital Discharge Registry. *Osteoporos Int*. 2007;18(5):649–57.
164. González Y, Sicras A, Larraínzar R, Sorio F, Canals L, Lizán L, et al. Estimación de los costes sanitarios relacionados con las fracturas osteoporóticas en pacientes posmenopáusicas en España. *Pharmacoeconomics - Spanish Res Artic*. 2015;12(1):1–9.

165. Bartra A, Caeiro J, Mesa-ramos M, Etxebarria-foronda I, Montejo J. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología Coste de la fractura de cadera osteoporótica en España por comunidad autónoma. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.*2019;63(1):56–68.
<https://doi.org/10.1016/j.recot.2018.03.005>
166. Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren Ö, Lems WF, Langdahl BL, et al. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): Postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):377–84.
167. Ljunggren Ö, Benhamou CL, Dekker J, Kapetanos G, Kocjan T, Langdahl BL, Napoli N, Petto H, Nikolic T LE. Study description and baseline characteristics of the population enrolled in multinational observational study of extended teriparatide use (ExFOS). *Curr Med Res Opin.* 2014;30(8):1607–16.
168. Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou CL, Marin F, Kapetanos G, Kocjan T, et al. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int.* 2016;99(3):259–71.
169. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, Lespessailles E, Kapetanos G, Kocjan T, et al. Effects of Teriparatide in Patients with Osteoporosis in Clinical Practice: 42-Month Results During and After Discontinuation of Treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *CalcifTissueInt.*2018;103(4):359–71.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0437-x>
170. Bonafede MM, Shi N, Bower AG, Barron RL, Grauer A, Chandler DB. Teriparatide treatment patterns in osteoporosis and subsequent fracture events: a US claims analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Mar 28];26(3):1203–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25567774>
171. Burge RT, Disch DP, Gelwicks S, Zhang X, Kregg JH. Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States. *Osteoporos Int* . 2017;28:799–809.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5306167/pdf/198_2016_Article_3888.pdf

172. Chen C, Elsalrawy AH, Ish-Shalom S, Lim SJ, Al-Ali NS, cunha-Borges JL et al. Study description and baseline characteristics of the population enrolled in a multinational, observational study of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis: the Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS). *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1041–9.
173. Nishikawa A, Ishida T, Taketsuna M, Yoshiki F, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide in a prospective observational study in patients with osteoporosis at high risk of fracture in Japan: Final report. *Clin Interv Aging.* 2016;11:913–25.
174. Soen S, Fujiwara S, Takayanagi R, Kajimoto K, Tsujimoto M, Kimura S, Sato M, Krege JH EH. Real-world effectiveness of daily teriparatide in Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: final results from the 24-month Japan Fracture Observational. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):2049–56.
175. Adami S, Maugeri D, Toscano V, Topa G, Caminiti M, Brancati A, et al. Baseline characteristics of the population enrolled in the Italian Observational Study on Severe Osteoporosis (ISSO). *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(3):477–84.
176. Rajzbaum G, Grados F, Evans D, Liu-Leage S, Petto H A-FB. Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: Results from the European Forsteo Observational Study. *Jt Bone Spine.* 2014;81:69–75.
177. Osca Guadalajara M, Guadalajara Olmeda N, Escartín Martínez R, Marta Osca Guadalajara CC, Jarabo R. Original Impacto Del Tratamiento Con Teriparatida En La Calidad De Vida De Las Personas Con Osteoporosis. *Rev Esp Salud Pública.* 2015;89(2):215–25.
178. Boonsirikamchai W, Valleenukul T. Functional Outcome in Patient with Osteoporosis Undergoing Teriparatide Treatment : A Prospective Observational Study ผลการร ักษาผ ู่ ป ี่ ่วัยโรคกระดูกพร ู่ นค ู้ ่วย Teriparatide : การศ ู่ ึกษาแบบวางแผนล ู่ วงหน ู้ า. 65(3).
179. Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, Jakob F, Karras D, Barrett A, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2709–19.
180. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren Ö, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and back pain and

- increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int.* 2009;85(6):484–93.
181. Walsh JB, Lems WF, Karras D, Langdahl BL, Ljunggren O, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effectiveness of teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int.* 2012;90(5):373–83.
 182. Bertoldo F, Di Munno O, Pietrogrande L, Del Fiacco R, Petto H, Marchi P SS. SAT0353 Back pain and quality of life: 18- and 24-month final results from the italian study on severe osteoporosis (ISSO). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 3):591.3-592.
 183. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434–41.
 184. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):2024–30.
 185. Beall DP, Feldman RG, Gordon ML, Gruber BL, Lane JM, Valenzuela G, Yim D, Alam J, Krege JH KK. Patients with prior vertebral or hip fractures treated with teriparatide in the Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) observational study. *Osteoporos Int.* 2016;27:1191–8.
 186. Silverman S, Langdahl BL, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Reduction of Hip and Other Fractures in Patients Receiving Teriparatide in Real-World Clinical Practice: Integrated Analysis of Four Prospective Observational Studies. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(2):193–200.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0485-2>
 187. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019;120(May 2018):1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.020>

188. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: Importance of the full course. *Osteoporos Int*. 2016;27(8):2395–410.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>
189. Idolazzi L, Maugeri D, Monti S, Massarotti M, Osella G, Barbagallo M, et al. The Italian observational study on severe osteoporosis (ISSO): 24-month results on incidence of fractures and adherence to treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):247–53.
190. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118–24.
191. León Vázquez F, Herrero Hernández S, Cuerpo Triguero C, Andrés Prado MJ, Cabello Ballesteros L. Prescripción de ácidos alendrónico y risedrónico en varones: uso fuera de la ficha técnica en un área de salud. *Reumatol Clínica*. 2015;11(2):64–7.
192. Xu Z. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther*. 2017;24(2):e130–8.
193. Iwamoto J, Tsuyoshi A, Ae T, Sato Y, Uzawa M. Effects of alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption, and chronic back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2004;23:383–9.
194. Nevitt MC, GS O, P D, TD K, DL P, M T, et al. Effect of Alendronate on Limited-Activity Days and Bed-Disability Days Caused by Back Pain in Postmenopausal Women With Existing Vertebral Fractures. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 10;160(1):77.
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.160.1.77>
195. Kawate H, Ohnaka K, Adachi M, Kono S, Ikematsu H, Matsuo H, et al. Clinical Interventions in Aging Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2010;5:123–31.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861847/pdf/cia-5-123.pdf>
196. Harris ST, Watts NB, Genant HK, Mckeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in. *J Am Med Assoc*. 1999;282(14):1344–52.

197. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R DP. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Min Res.* 2009;24:719–25.
198. Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, Kinoshita T, Yamashita M, Nakagawa K, et al. Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures. *Journal of Clinical Neuroscience* 17. 2010; 209-213
199. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727–36.
200. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int.* 2015;26(2):765–74. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2964-2>
201. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. Clinical trials express: Fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2599–607.
202. Hayashi S, Fukuda K, Maeda T, Chinzei N, Kihara S, Miura Y, et al. Denosumab Treatment Improved Health-Related Quality of Life in Osteoporosis: A Prospective Cohort Study. *JBMR Plus.* 2019;3(7):e10191.
203. Moretti A, de Sire A, Curci C, Toro G, Gimigliano F, Iolascon G. Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin [Internet].* 2019 Jan 2;35(1):151–5. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1545636>
204. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: Results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1335–42.

205. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):230–40.
206. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):783–94.
207. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, Mckiernan FE, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2012;23:2141–50.
208. Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ, et al. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients With a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):1040–51.
209. Caggiari G, Leali PT, Mosele GR, Puddu L, Badessi F, Doria C. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: A prospective non randomized clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016;13(2):200–3.
210. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit*. 2011;17(8).
211. Paul Miller KD, Shergy WJ, Body J-J, Chen P, Rohe ME, Miller PD, et al. Longterm reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with Longterm Reduction of Back Pain Risk in Women with Osteoporosis Treated with Teriparatide Compared with Alendronate. *J Rheumatol J Rheumatol Rheumatol J April J Rheumatol*. 2005;3232(328). <http://www.jrheum.org/content/32/8/1556>
212. Wang Y-K, Qin S-Q, Ma T, Song W, Jiang R-Q, Guo J-B, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6970. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538396> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5457876>

213. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V., Burnett-Bowie SAM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1694–700.
214. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, Lee H, Bouxsein ML LB. Comparative Effects of Teriparatide, Denosumab, and Combination Therapy on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture, and Estimated Strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):39–45.
215. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, Wallace P, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis. 2016;386(9999):1147–55.
216. Reginster JY, Al Daghri N, Kaufman JM, Bruyère O. Effect of a sequential treatment combining abaloparatide and alendronate for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(2):159–61. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1418857>
217. Lewiecki EM, Dinavahi R V., Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):419–28.
218. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12.
219. Zhang L, Pang Y, Shi Y, Xu M, Xu X, Zhang J, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause.* 2015 Sep;22(9):1021–5. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:1andingpage&an=00042192-201509000-00015>
220. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (*Osteoporosis International*, (2019), 30, 1, (3-44), 10.1007/s00198-018-4704-5). *Osteoporos Int.* 2020;31(1):209.

221. Yoshizawa T, Nishino T, Okubo I, Yamazaki M. Cost-effectiveness analysis of drugs for osteoporosis treatment in elderly Japanese women at high risk of fragility fractures: comparison of denosumab and weekly alendronate. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1).
222. Taheri S, Fashami FM, Peiravian F, Yousefi N. Teriparatide in the treatment of severe postmenopausal osteoporosis: A cost-utility analysis. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(2):1073–85.
223. Li N, Zheng B, Liu M, Zhou H, Zhao L, Cai H, et al. Cost-effectiveness of antiosteoporosis strategies for postmenopausal women with osteoporosis in China. *Menopause*. 2019;26(8):906–14.
224. Mori T, Crandall CJ, Ganz DA. Cost-Effectiveness of Sequential Teriparatide/Alendronate Versus Alendronate-Along Strategies in High-Risk Osteoporotic Women in the US: Analyzing the Impact of Generic/Biosimilar Teriparatide. *JBMR Plus*. 2019;3(11):e10233.
225. Hilgsmann M, Reginster JY. Cost-effectiveness of gastro-resistant risedronate tablets for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in France. *Osteoporos Int*. 2019;30(3):649–58.
226. González DJ, Marco GM, Henríquez SM. Coste anual de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tras la revisión de los precios de referencia Bibliografía. *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2012;41:43–4. <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/pdf/articulos/12012040100430044.pdf>
227. Tosteson ANA, Melton LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States perspective. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):437–47.
228. Mori T, Crandall CJ, Ganz DA. Cost-effectiveness of denosumab versus oral alendronate for elderly osteoporotic women in Japan. *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1733–44.
229. Parthan A, Kruse M, Agodoa I, Silverman S, Orwoll E. Denosumab: A cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone*. 2014;59:105–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.11.002>
230. Parthan A, Kruse M, Yurgin N, Huang J, Viswanathan HN, Taylor D. Cost effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(5):485–97.

231. Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries - An economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1047–61.
232. Pueyo MJ, Larrosa M, Surís X, Garcia-Ruiz AJ. Análisis de coste-utilidad e impacto presupuestario de la prevención primaria con alendronato de la fractura osteoporótica de cadera en Cataluña. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):128–34.
233. Silverman S, Agodoa I, Kruse M, Parthan A OE. Denosumab for elderly men with osteoporosis: A cost-effectiveness analysis from the us payer perspective. *J Bone Miner Res.* 2013;28.
234. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–23. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858717301389>
235. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972–80.
236. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.* 2008;19(3):365–72.
237. Stock JL, Bell NH, Carolina S, Iii CHC, Ensrud KE, Genant HK, et al. and Hip and Suppression of Bone Turnover Are Maintained after Discontinuation of Alendronate in Postmenopausal Women. 1997;(3):291–7.
238. Braithwaite RS, Meltzer DO, King JT, Leslie D, Roberts MS. What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Med Care.* 2008;46(4):349–56.
239. Henry DA, Hill SR, Harris A. Drug prices and value for money: The Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *J Am Med Assoc.* 2005;294(20):2630–2.

240. Pharmaceutical Benefits Scheme. Sorafenib; 200 mg tablet 60; Nexavar® Public Summary Document—March 2015 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/sorafenib-nexavar-psd-03-2015>. Accessed 31 Aug 2016.
241. Pharmaceutical Benefits Scheme. Lenvatinib: 4 mg capsule, 3010 mg capsule, 30, Lenvima®. Public Summary Document—March 2016 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/lenvatinib-lenvima-psd-03-2016>. Ac.
242. Rawlins MD, Culyer AJ. Education and debate. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *Bmj*. 2004;329(July):224–7.
243. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004;13(5):437–52.
244. Mason H, Jones-Lee M DC. Modelling monetary value of a QALY: a new approach based on UK data. *Health Econ*. 2009;18:933–50.
245. Murray CJL, Evans DB, Acharya A, Baltussen RMPM. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. 2000;9(3):235–51.
246. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic*. 2007;4(3):97–107.
247. Murphy DR, Smolen LJ, Klein TM, Klein RW. The cost effectiveness of teriparatide as a first-line treatment for glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis patients in Sweden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13(1):213.
248. Seidner M. Institute for Clinical and Economic Review. Anabolic therapies for osteoporosis in postmenopausal women: effectiveness and value. July 2017.
249. Karnon J, Shafie AS, Orji N, Usman SK. What are we paying for? A cost-effectiveness analysis of patented denosumab and generic alendronate for postmenopausal osteoporotic women in Australia. *Cost Eff Resour Alloc*. 2016;14:11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27757069>

BIBLIOGRAFÍA

250. Hart WM, Rubio-Terres C, Burrell A, Aristegui I E-JF. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of postmenopausal osteoporosis with risedronate or alendronate. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas*. 2002;11(3):97–104.
251. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, MacArios D, Siddhanti S, et al. Final results of the DAPS (denosumab adherence preference satisfaction) study: A 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):317–26.
252. Silverman S, Miller P, Sebba A, Weitz M, Wan X, Alam J, et al. The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2309–17.

ANEXOS

	Total muestra, N Edad media Sexo (%)	Duración tratamiento	EVA prev (0-100)	EVA postratamiento (0-100)	EQ-5D pretratamien- to (0-1)	EQ-5D postratamiento (0-1)	Pacientes con fractura previa (%)	Pacientes con fractura posterior (%)
<i>Presente Tesis Doctoral</i>	76 75 años 92,1 % mujeres	24 meses (71% pacientes) 18 meses (29% pacientes)	55,1+/-15	34,1 +/-13	0,358+/-0,26	0,549+/-0,30	71%pacientes Total de fracturas -67% FxV - 33% FxNV	17%
<i>EFOS (166,179, 180)</i>	1645 71,5 años Mujeres 100%	18 meses	57, 7+/-26	31,6+/-25,6 (18meses) (180) 32,1+/-26,7 (24meses) (179) 29,3+/-26,3 (36meses) (179)	0,59	0,73 (18 meses) (180) 0,73 (24 meses) (50) 0,73 (36 meses) (50)	69,7%	8,8% (18meses) (180) 13,2% (36meses) (179)
<i>ExFOS (168,169)</i>	1454 70,2años (SD9,8) 90,6% mujeres	24 meses	50,1+/-27	27,2 +/- 23,5 (24 meses)	0,50 +/-0,36	0,76 +/- 0,24 (24meses)	85,2 %	7,1% (24 meses)

ANEXOS

<i>ISSO</i> (175,182, 189)	783 (tratados con TPTD 572) 72,9 años (SD8,8) 90,5% mujeres	24 meses	49,2 +/- 23,6	Reducción media del valor de EVA de 26,4 (IC 95% 30,4/22,3) a los 24 meses (182)	0,58+/-0,25	Mejora media de la TS de 0,121 (IC 95% 0,093- 0,149) (182)	91,3% FxV 37,5% FxNV 33,5% FxV+FxNV	3,3 % (189) (2,2 % Fx V) (1,0% Fx NV)
<i>JFOS</i> (174)	1996 76,9 años (SD 7,9) 90,1% mujeres	24 meses	50,7 +/-0,7	30,07 +/-1,3	0,55+/-0,01	0,67 +/- 0,01 (24 meses)	66,2% FxV 21% FxNV	5,5% (24 meses)
<i>Nisikawa et al</i> (173)	1882 75,4 (SD 9,1) 92,6 % mujeres	24 meses	41,8+/- 8,4	Reducción media de la EVA a los 24 meses de 13,1 (IC 95% 15,1- 11,1)	SF38*	SF38*	63,9% total pacientes -52,1% FxV	2,9% FV 4,6% FxNV
<i>Bonafade et al</i> (170)	11407 69,5 años 92% mujeres	24 meses	-	-			25,6%	13,4%
<i>DANCE</i> (252)	4167 68 años 90% mujeres	24 meses	-	-			57%	Calcula las FxNV: -9,1% (12meses) -7% (18 meses)

ANEXOS

								-8,1% (24 meses)
<i>ALAFOS</i> (172)	<i>LatinoAm:</i> - 546 - 71años	-----	70	-----	0,65	-----	62,7%	-----
<i>100% mujeres</i>	<i>Medio Este</i> - 707 - 69,3años	-----	70	-----	0,63	-----	45,8%	-----
	<i>Este Asia</i> - 1136 - 75años	-----	60	-----	0,53	-----	69,6%	-----