

# Estudio de cohortes retrospectivo en mujeres mayores de 75 años en tratamiento con bifosfonatos durante más de 10 años

## Treball guanyador del Premi Josep Manuel da Pena 2015

Elba Arnal Perez, Elena Alfaro Garcia-Belenguer, Clara Ayuda Alegre, Bárbara Doncel Soteras, Raquel Rueda Rubio y Víctor Navarro Castillo de la Unidad Docente Zaragoza Sector 1

### **RESUMEN**

**TÍTULO:** Estudio de cohortes retrospectivo en mujeres mayores de 75 años en tratamiento con bifosfonatos durante más de 10 años.

**JUSTIFICACIÓN:** No hay consenso sobre cuánto tiempo continuar el tratamiento con bifosfonatos ni de cuándo reiniciarlo tras las vacaciones terapéuticas. Aunque el beneficio en la prevención de las fracturas osteoporóticas está demostrado, el tratamiento prolongado puede llevar a una supresión del recambio óseo y aumentar la fragilidad ósea, además de otros efectos adversos.

**OBJETIVO:** Analizar las fracturas osteoporóticas en mujeres mayores de 75 años en tratamiento con Bifosfonatos durante más de 10 años.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio: cohorte retrospectiva o histórica.

Población: una comunidad autónoma.

Muestra: 1350 mujeres mayores de 75 años con/sin fractura típica que hayan tomado Bifosfonatos durante más de 10 años. Se estratificará por sectores.

Metodología: mediante programa SPSS, análisis univariable y bivariado con Chi-cuadrado para cualitativas y de regresión para cuantitativas. Análisis multivariable. Curva de supervivencia

**APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS ESPERADOS:** Conocer la efectividad y efectos secundarios del uso prolongado de los bifosfonatos. Establecer recomendaciones sobre el tiempo de duración del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Osteoporosis, Bifosfonatos, Diphosphonates, Fracturas óseas, Fractures, Bone, Mujeres, Women.

### **INTRODUCCIÓN**

La osteoporosis es la enfermedad metabólica más frecuente en los países occidentales cuya prevalencia aumenta con la edad y sexo femenino.(1)

Está causada por un exceso de resorción ósea y se diagnostica mediante una densitometría ósea, siendo el parámetro diagnóstico el Tscore, igual o menor de -2,5 DS.

Los bifosfonatos son agentes antirresortivos con relativamente pocos efectos adversos, por lo que son utilizados para tratar la osteoporosis. Éstos se administran a pacientes con patologías caracterizadas por un aumento de resorción ósea, como la osteoporosis, la hipercalcemia multicausal, la enfermedad metastásica ósea, y enfermedad de Paget. (2) En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis existe una evidencia 1A para ser tratadas farmacológicamente, cuya primera opción de tratamiento son los bifosfonatos con una evidencia 2B.(3)

Existen diferentes tipos de bifosfonatos siendo el de más amplia experiencia de uso el alendronato, que aumenta la densidad ósea y disminuye el riesgo de fractura osteoporótica.(2) El risendronato disminuye el riesgo de fractura de cadera; sin embargo el alendronato aumenta la densidad ósea más que risendronato en los primeros 12 meses y no existe diferencia en el riesgo de fractura. El ibandronato es de uso intravenoso ( diario o mensual) y es de elección cuando no se toleran bifosfonatos por vía oral. El Ácido zolendróico aumenta la densidad ósea y disminuye el riesgo de fractura.

Actualmente no hay consenso sobre cuánto tiempo se debe continuar el tratamiento con bifosfonatos. El alendronato, risendronato, y el ácido zoledrónico han demostrado eficacia para 10, 7, y 6 años, respectivamente.

Interrumpir la terapia después de tres a cinco años (un 'descanso de los medicamentos ') puede ser razonable para algunas mujeres, ya que mantiene un incremento de la DMO y la reducción del riesgo de fractura.

Cooper C, llegó a la conclusión de que la decisión de la duración dependerá de las características individuales de cada paciente, los efectos secundarios y la gravedad de la osteoporosis.(4) y se han estudiado los efectos de la

administración diaria o de forma intermitente (5). No hay datos acerca de cuándo reiniciar el tratamiento con bifosfonatos tras las `vacaciones terapéuticas`.

Como ya hemos dicho, aunque el beneficio de los bifosfonatos en la prevención de las fracturas osteoporóticas está claramente demostrado (6,7,8,9,12), el tratamiento prolongado puede llevar a una supresión del recambio óseo (el hueso helado), además de otras complicaciones descritas como el riesgo de fibrilación auricular o de infarto (10) y aumentar la fragilidad ósea (2, 11).

Ante la inexistencia de consenso ni de evidencia científica clara, y debido a la discusión y disparidad de criterios que plantea esta situación, realizamos este estudio con el fin de analizar y conocer si los bifosfonatos protegen del riesgo de fracturas, así como los diferentes efectos adversos asociados a su uso y para intentar analizar mediante un modelo de supervivencia el tiempo recomendado de duración del tratamiento.

## **OBJETIVOS**

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿El tratamiento con Bifosfonatos más de 10 años protege del riesgo de las fracturas típicas osteoporóticas? ¿Aumenta los efectos secundarios? ¿Cuánto tiempo debe durar el tratamiento?

**Población:** mujeres >75 años.

**Intervención:** tratamiento bifosfonatos más de 10 años.

**Resultados:** fracturas típicas.

## **HIPÓTESIS**

El tratamiento con Bifosfonatos durante más de 10 años no protege del riesgo de las fracturas típicas osteoporóticas y aumenta los efectos secundarios.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Conocer la incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres mayores de 75 años en tratamiento con Bifosfonatos durante más de 10 años.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Conocer variabilidad de la incidencia de fracturas osteoporóticas según el tipo de Bifosfonato y el tiempo de duración del tratamiento.

Conocer incidencia de efectos secundarios (fracturas atípicas, osteonecrosis mandibular y cáncer de esófago) del tratamiento con Bifosfonatos.

Conocer variabilidad de la incidencia de efectos secundarios según el tipo de Bifosfonato y el tiempo de duración del tratamiento.

Conocer incidencia de paciente con "drug holiday" y su variabilidad según el tipo.

Establecer el tiempo adecuado tratamiento con bifosfonatos mediante una curva supervivencia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

COHORTE RETROSPECTIVA O HISTÓRICA

### **MUESTRA**

Tamaño muestral:

Se seleccionaron mujeres > 75 años en tratamiento con bifosfonatos.

Tomando la prevalencia de osteoporosis de mujeres mayores de 50 años en una población española representativa es del 26,1% (13) y estimando que el porcentaje global de fracturas es del 35% (tomando como referencia una prevalencia del 40% para fracturas vertebrales según el ensayo clínico VERTNA (14) y del 30% para fractura de cadera según el estudio HIPS (15)), para un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3%, se precisan un total de 203 pacientes.

Dicha muestra se incrementó para una proporción esperada de pérdidas por diferentes motivos de un 36% en caso de pérdidas pasando a un total de 317 mujeres con fracturas y sin fracturas. Se estratificó por sectores. Sabiendo el % que representa cada estrato de edad respecto al total de la población del sector I y II se calculó el nº total de personas de cada sector para esa edad.

Posteriormente se calculó el % que representan las mujeres en el mismo estrato de edad en Aragón a partir de los nº absolutos que se tienen. Con esos dos datos y suponiendo que las mujeres se distribuyen de igual manera en todo Aragón que por los distintos sectores aplicamos el % obtenido al nº de personas de ambos sexos por estrato de edad y conseguimos el nº de mujeres que hay en cada sector. Para ello, se partió de una población de 46.370 mujeres > 65 años en el sector II (74,6%) y 15.736 en el I (25,4%).

Grupo 1: Mujeres mayores de 75 años con fractura típica que hayan tomado Bifosfonatos durante más de 10 años.

Criterios de exclusión: mujeres mayores de 75 años con fracturas no osteoporóticas, antecedentes de mieloma múltiple,

neoplasias hematológicas u óseas.

Grupo 2: Mujeres mayores de 75 años sin fractura típica que hayan tomado Bifosfonatos durante más de 10 años.

Criterios de exclusión: mujeres mayores de 75 años con fracturas no osteoporóticas, antecedentes de mieloma múltiple, neoplasias hematológicas u óseas.

## **METODOLOGÍA**

Tras la revisión bibliográfica, se preparó listado de fármacos y se diseñó el proyecto. Tras solicitar los permisos pertinentes a Comité de Ética y Gerencia de Zaragoza, Huesca y Teruel para realizar este estudio, el subdirector de Atención Primaria solicitó al servicio de informática (CAU) el listado de pacientes a los que se había prescrito bifosfonatos con los códigos ATC siguientes (alendrónico:M05BA04, ibandrónico:M05BA06, zoledrónico:M05BA08). Los investigadores seleccionaron una muestra mediante tabla de números aleatorios realizada con una aplicación informática ([www.numeroalazar.com.ar](http://www.numeroalazar.com.ar)). Realizaron estudio de campo en las muestras seleccionadas e introducirán los datos en la base de datos previamente creada.

## **VARIABLES DE RESULTADO**

Fractura osteoporótica: cualitativa

## **OTRAS VARIABLES**

- > Efectos secundarios (fracturas atípicas, osteonecrosis mandibular, cáncer esófago): cualitativas
- > Fecha de inicio del primer tratamiento con bifosfonatos
- > Fecha de fin del primer tratamiento con bifosfonatos
- > Fecha de inicio del segundo tratamiento con bifosfonatos
- > Fecha de fin del segundo tratamiento con bifosfonatos
- > Fecha de fractura.
- > Fecha del efecto secundario.
- > Tipo de bifosfonato: alendrónico, ibandrónico, zolendrónico: cualitativa
- > Fecha de nacimiento. Tipo fecha
- > "Drug holiday". cualitativa
- > Efectos secundarios. Cualitativa
- > Duración tratamiento. Cuantitativa.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó análisis estadístico de los datos mediante el programa SPSS. Análisis descriptivo de variables cualitativas mediante n y porcentaje, y de las cuantitativas mediante media y desviación estándar si siguen una distribución normal o mediana o intervalo intercuartil si la distribución no es normal.

Análisis bivariable: para el análisis de comparación de dos variables cualitativas utilizamos la Chi-cuadrado y el análisis de regresión simple cuando las dos son cuantitativas.

Estudiamos las posibles modificaciones o confusiones mediante análisis multivariable.

Se realizó modelo mediante curva de supervivencia.

## **CRONOGRAMA**

Enero 1º año: Reunión del grupo de trabajo, para decidir tiempos de investigación y distribuir tareas.

Enero 1º año: Los investigadores realizarán la búsqueda bibliográfica.

Enero - Abril 1º año: El investigador principal solicitará los permisos necesarios a Comité de Ética y las Gerencias de los sectores sanitarios correspondientes del Servicio Aragonés de Salud (SALUD) y lo pondrá en conocimiento de las Direcciones de Atención Primaria.

Enero - Abril 1º año: El subdirector de Atención Primaria solicitará al servicio de informática la lista de pacientes diagnosticados con fracturas osteoporóticas ( fractura de Colles, vertebral y/o cadera) y sin fracturas de pacientes en tratamiento con bifosfonatos, asociando el código de cada paciente con su número de afiliación a la Seguridad Social.

Mayo 1º año: Se seleccionará una muestra mediante números aleatorios.

Junio 1º año - junio 2º año: Los investigadores realizarán estudio de campo en las muestras seleccionadas e introducirán los datos en la base de datos previamente creada.

Julio - Septiembre 2º año Se realizará análisis estadístico de los datos mediante el programa SPSS.

## **RESULTADOS**

Resultados provisionales tras analizar dos sectores de los cuatro previstos:

Mujeres, mediana de edad 79 años (IQR: 7 años).

No hay diferencias significativas en los grupos ni en duración del primer tratamiento (mediana casos:25 meses; IQR: 43 meses y mediana controles 30 meses; IQR 43 meses); UMann-Whitney: 18778,5; p=0,8. Ni en la del segundo (mediana casos: 17 meses; IQR:31 meses y mediana controles 16,5 meses; IQR:33meses); UMann-Whitney 1383; p=0,8. Ni en los meses de vacaciones terapéuticas (mediana casos 6 meses; IQR:28 meses y mediana controles 10,5 meses; IQR:26 meses); UMann-Whitney 1222,5; p=0,2.

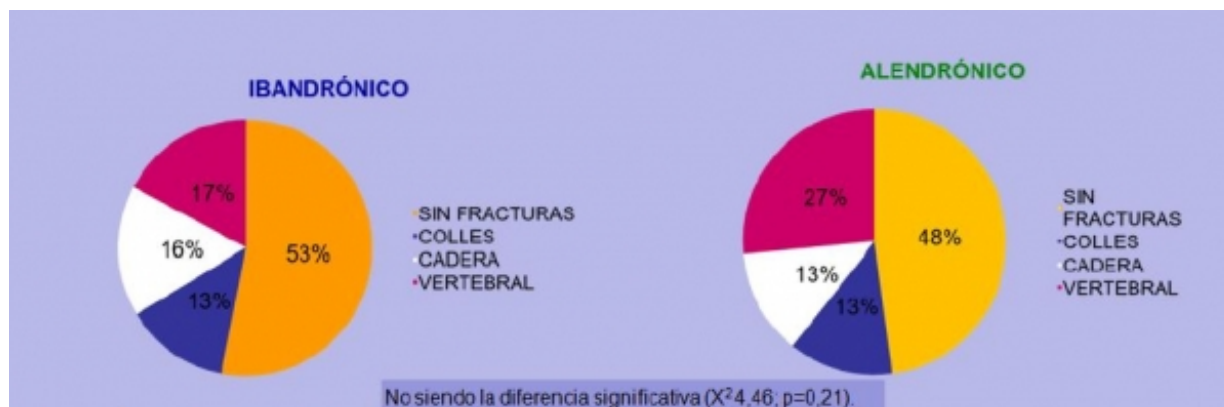
Tampoco diferencias respecto al tratamiento prescrito: 63,7 % (123/193) de los casos con Alendrónico y 36,3%(70/193) con Ibandrónico y 61,2% (112/183) de los controles con Alendrónico y 38,8%(71/183) con Ibandrónico (X<sup>2</sup>:0,256;p:0,613).

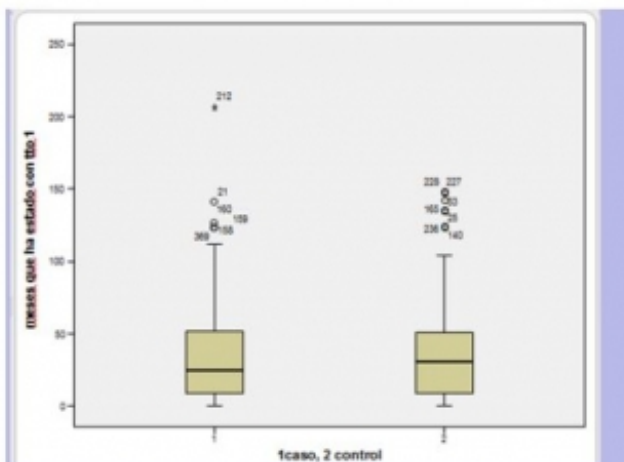
Las pacientes en tratamiento con Alendrónico, 47,9%(112/234) no han tenido fractura, 12,8%(30/234) fractura de Colles, 12,8%(30/234) cadera y 26,5%(62/234) vertebral. Las pacientes en tratamiento con Ibandrónico 53%(71/134) no han tenido fractura, 13,4%(18/134) fractura de Colles, 16,4%(22/134) cadera y 17,2%(23/134) vertebral. No siendo la diferencia significativa (X<sup>2</sup> 4,46; p=0,21).

Un 1,3% (5/376) de los pacientes presentaron osteonecrosis mandibular: 0,8% (3/5) controles con Alendrónico y 0,5% (2/5) casos con ibandrónico ( X<sup>2</sup>: 0,015; p=0,9). Mediana duración del tto 51,5 meses.

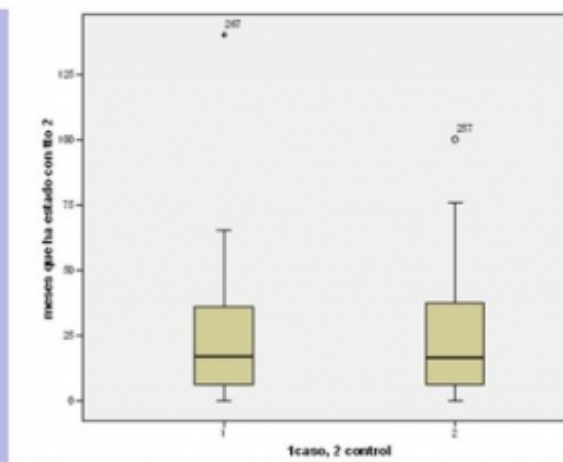
## **CONCLUSIONES**

La mitad de las pacientes en tratamiento con bifosfonatos tendrán una fractura osteoporótica. Los efectos secundarios no están relacionados con las fracturas ni con el tipo de tratamiento sino con la duración del tratamiento.





UMann-Whitney:18778,5;  
p=0,8.



UMann-Whitney 1383; p=0,8

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Jiménez JA, Martín Martín R, Trigueros Carrero JA. Reumatología. En Manual de Medicina General y de Familia. Volumen II. SEMG; 2010. P. 329
2. Hillel N Rosen, Clifford J Rosen, Kenneth E Schmadier. Biphosphonates in the management of osteoporosis in postmenopausal women. 2013 Uptodate. Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
3. Castiñeira Pérez C, Costa Rivas C, Louro González A. 2012. Guía clínica de Osteoporosis, Fisterra. Disponible en [www.fisterra.es](http://www.fisterra.es)
4. Cooper C, Reginster JY, Cortet B, DiazCuriel M, et al. (2012). Longterm treatment of osteoporosis in postmenopausal women: A review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Current Medical Research and Opinion* 28(3 ):475491.
5. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):12419. Epub 2004 Mar 29.
6. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
7. Freemantle N, Cooper C, DiezPerez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):20917. doi: 10.1007/s0019801220689. Epub 2012 Jul 26.
8. Parikh S, Avorn J, Solomon DH. Pharmacological management of osteoporosis in nursing home populations: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb;57(2):32734. doi: 10.1111/j.15325415.2008.02119. x.
9. Wilkes MM, Navickis RJ, Chan WW, Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a crossdesign synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):67988. doi: 10.1007/s0019800909911. Epub 2009 Jul 2.
10. Sharma A, Chatterjee S, ArbabZadeh A, Goyal S, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a metaanalysis. *Chest.* 2013 Oct;144(4):131122. doi: 10.1378/chest.130675.
11. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, AbuElnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhan MA, Li T, Montori VM. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):187180. doi: 10.1210/jc.20113060.

## ASPECTOS ÉTICOS

Confidencialidad de los datos: sólo los investigadores tendrán acceso a los datos de los sujetos participantes, y a cada paciente se le identificará con un número que será la única identificación que figurará tanto en los impresos como en la información ligada al estudio (bases de datos) para garantizar la confidencialidad. Se ha solicitado autorización antes de comenzar el estudio a Comité de ética y a las Gerencias de Salud.

### **Citació**

*Autor: Arnal Pérez, Elba; Alfaro Garcia-Belenguer, Elena; Ayuda Alegre, Clara; Doncel Soteras, Bárbara; Rueda Rubio, Raquel; Navarro Castillo, Víctor.*

*Títol article: Estudio de cohortes retrospectivo en mujeres mayores de 75 años en tratamiento con bifosfonatos durante más de 10 años*

*Revista: APSalut. Volum 3. Número 3. Article 53*

**Data:** 19 de juny de 2015