

**Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Programa de Doctorat en Farmacologia**

**AVALUACIÓ DE LA PREVALENCIA D'ÚS DE  
MEDICAMENTS EN PACIENTS QUE ACUDEIXEN A  
UN SERVEI D'URGÈNCIES D'UN HOSPITAL AMB  
FRACTURES PER FRAGILITAT ÒSSIA**

Memòria presentada per Maria Queralt Gorgas Torner

per optar al títol de Doctora en Farmacologia

per la Universitat Autònoma de Barcelona

**Sabadell, Novembre 2015**



**Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Programa de Doctorat en Farmacologia**

**AVALUACIÓ DE LA PREVALENCIA D'ÚS DE  
MEDICAMENTS EN PACIENTS QUE ACUDEIXEN A  
UN SERVEI D'URGÈNCIES D'UN HOSPITAL AMB  
FRACTURES PER FRAGILITAT ÒSSIA**

Memòria presentada per Maria Queralt Gorgas Torner per optar al títol de doctora en Farmacologia per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directores:

Dra. Caridad Pontes García  
Professora Associada  
Departament de Farmacologia,  
de Terapèutica i de Toxicologia,  
Universitat Autònoma de Barcelona

Dra. Dolores Capellà Hereu  
Professora Titular  
Departament de Ciències Mèdiques,  
Universitat de Girona

**Sabadell, Novembre 2015**



**“It is incident to physicians, I am afraid, beyond all other men, to mistake  
subsequence for consequence.”**

*Samuel Johnson from a review of Dr Lucas’s Essay on Waters (1734)*



## Agraïments

L'elaboració d'una tesi doctoral requereix la participació directa o indirecta de moltes persones. Aquesta no n'és una excepció; per això, vull expressar la meva gratitud a totes elles i en especial:

A les meves directores de tesi, la Dra. Dolors Capellà, pel seu estímul i la seva guia i orientació en la realització de la tesi, i la Dra. Caridad Pontes, per la seva entrega i disponibilitat i, sobretot, per la seva direcció constant al llarg de tot el procés.

Al Dr. Ferran Torres, per la seva col·laboració inestimable amb l'estudi estadístic de les dades d'aquesta tesi.

A la Dra. Irene López, per tot el seu recolzament i el seu treball silenciós i incansable al llarg de tot el camí.

Als Drs. Enric Campderrich, Marc Valls i Mariano Balaguer, del servei de traumatologia, per la seva ajuda en la confirmació de les fractures; sense ells, el treball hagués estat menys rigorós.

A la meva família, Ramón, Jordi i Arnau, per estar sempre al meu costat i ajudar-me i animar-me en la finalització d'aquesta memòria.

Als meus pares, per ser la inspiració de la meva vida tant personal com professional i un estímul intel·lectual continu.

A tots els que han contribuït d'una o altra manera en aquest treball, moltes gràcies.





## **RESUM**

S'han identificat els casos de fractura per fragilitat atesos en el servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell. Per a les fractures de fèmur i pelvis s'han comparat les exposicions farmacològiques amb les de controls procedents del mateix entorn geogràfic. L'estudi s'ha desenvolupat en dues fases: una inicial amb controls triats al mateix servei d'urgències, que va concloure una manca de validesa interna de l'estudi per probable biaix de selecció, i una segona fase en la que els controls es van identificar a partir dels registres sanitaris d'atenció primària de la mateixa àrea geogràfica d'influència de l'hospital, emprant les dades de l'història electrònica d'atenció primària. En aquesta segona fase, s'ha conclòs una validesa interna del disseny acceptable mitjançant la reproductibilitat de l'observació dels riscos associats a la utilització de corticoides, que han estat àmpliament descrits prèviament en diversos entorns. Per a les exposicions d'interès que eren l'objectiu del present estudi, s'han observat increments de risc significatius associats a l'exposició crònica a inhibidors de la bomba de protons i a antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. Tanmateix, s'hi han observat increments de risc associats a l'exposició a antagonistes de la vitamina K, diürètics de nansa, agonistes beta-2 adrenèrgics selectius inhalats, anticolinèrgics inhalats i antiagregants plaquetaris.

### *Summary*

*Cases of fragility fractures have been identified at the emergency room of the Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell. Cases of femur and pelvis fractures have been selected and compared to controls from the same geographical area in respect to medication exposures. The study was developed in two phases, with an initial phase where controls were identified at the same emergency service than cases, which concluded a lack of internal validity of the study likely due to selection bias. A second phase identified the controls from medical records of primary health care in the same geographic area of influence of the hospital, using data from the primary care electronic record. This second phase has concluded an acceptable internal validity through reproducibility of the risks associated with the use of corticosteroids, which have been widely described previously in various environments. Regarding the exposures of interest that were included as objectives of this study, increased risks have been observed associated to chronic exposure to proton pump inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors. Also, increased risks have been observed for exposures to vitamin K antagonists, loop diuretics, inhaled selective beta-2 agonists, inhaled anticholinergics and oral antiplatelet agents.*



## ÍNDEX

<b>RESUM</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓ</b>	<b>15</b>
<b>Epidemiologia de les fractures per fragilitat</b>	<b>16</b>
<b>Rellevància clínica de les fractures per fragilitat</b>	<b>21</b>
<b>Fisiopatologia de l'osteoporosi</b>	<b>23</b>
<b>Factors que influeixen en la reparació òssia</b>	<b>25</b>
<b>Factors de risc de fractures per fragilitat</b>	<b>28</b>
Densitat mineral òssia	32
Factors clínics associats a una baixa densitat mineral òssia	34
Factors clínics associats a un augment del risc de caigudes	36
Risc de fractures associat a l'ús de medicaments	37
<b>Importància relativa dels diferents factors de risc de fractura</b>	<b>66</b>
<b>Instruments de mesura del risc de fractura</b>	<b>67</b>
Factors de risc específics per a la predicció de fractura vertebral	67
Factors de risc específics per a la predicció de fractura de fèmur	68
<b>Metodologia per a l'estudi dels factors de risc de fractures per fragilitat</b>	<b>71</b>
Estudis observacionals descriptius	74
Estudis observacionals analítics	74
Estudis experimentals	83
<b>JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI</b>	<b>85</b>
<b>HIPÒTESIS</b>	<b>87</b>
<b>Hipòtesi principal</b>	<b>87</b>
<b>Hipòtesis secundàries</b>	<b>87</b>

<b>OBJECTIUS</b>	<b>88</b>
<b>Objectiu principal</b>	<b>88</b>
<b>Objectius específics</b>	<b>88</b>
Objectius de la primera fase	88
Objectius de la segona fase	89
<b>METODOLOGIA</b>	<b>90</b>
<b>Disseny de l'estudi</b>	<b>90</b>
Fases de l'estudi	90
<b>Població en estudi</b>	<b>91</b>
Casos	91
Controls	91
Font de les dades	93
Control de qualitat	94
<b>Aspectes ètics</b>	<b>94</b>
<b>Anàlisi estadística</b>	<b>95</b>
Mida de la mostra	95
Poblacions d'anàlisi	96
Població analitzada	97
Variable primària	98
Variables secundàries	101
Nivell de significació	101
Programa estadístic	102
<b>RESULTATS</b>	<b>103</b>
<b>Mida de la mostra estudiada i denominadors emprats</b>	<b>103</b>
<b>Primera fase de l'estudi</b>	<b>105</b>
Descripció de la població	105
Factors de risc de fractures	109

Utilització de medicaments _____	110
Validesa interna del model _____	117
<b>Segona fase de l'estudi _____</b>	<b>118</b>
Descripció de la població _____	118
Factors de risc de fractures _____	120
Utilització de medicaments _____	122
Validesa interna de l'estudi _____	144
<b>DISCUSSIÓ _____</b>	<b>148</b>
<b>Població estudiada _____</b>	<b>148</b>
Casos _____	148
Controls hospitalaris _____	155
Controls ambulatoris _____	157
Conclusions sobre la població estudiada _____	158
<b>Resultats de l'estudi _____</b>	<b>161</b>
Utilització de medicaments _____	161
Riscos de fractura per fragilitat associats a medicaments _____	165
<b>Validesa interna de l'estudi _____</b>	<b>192</b>
<b>Adequació del disseny de l'estudi _____</b>	<b>199</b>
Tipus d'estudi _____	199
Origen de les dades i identificació de casos _____	201
Àmbit de l'estudi _____	205
Selecció de controls _____	207
<b>Mida mostral _____</b>	<b>210</b>
<b>CONCLUSIONS GENERALS _____</b>	<b>214</b>
<b>BIBLIOGRAFIA _____</b>	<b>218</b>
<b>ANNEXOS _____</b>	<b>261</b>
Annex I: Índex de taules i figures _____	261



## **INTRODUCCIÓ**

L'osteoporosi és un trastorn del sistema esquelètic caracteritzat per la pèrdua de massa òssia i pel deteriorament de la microarquitectura de l'os, que predisposa a l'individu a una major fragilitat òssia i a un augment del risc de fractura.<sup>1</sup> L'osteoporosi és la malaltia òssia més comuna en els éssers humans; afecta un gran nombre de persones d'ambdós sexes i de totes les races, i la seva prevalença augmenta a mesura que la població envellaix. Ha estat descrita com l'epidèmia silent del segle XXI pel seu caràcter asimptomàtic junt amb l'elevada prevalença i la cada vegada major incidència.<sup>2,3</sup>

Les fractures per fragilitat, la principal conseqüència de l'osteoporosi, són les produïdes per traumatismes de poca energia com caigudes des de la posició de bipedestació o menors i són molt freqüents en les persones d'edat avançada, afectant a la meitat de les dones i a un terç dels homes majors de 50 anys.<sup>4</sup>

L'osteoporosi suposa prop de 9 milions de fractures per fragilitat a l'any a tot el món,<sup>3</sup> més de 300 000 al Regne Unit i més de 1,5 milions als Estats Units.<sup>5,6</sup> A Espanya, el nombre de fractures osteoporòtiques en els pròxims 10 anys s'estima en un total de 552 879 en dones i 161 922 en homes.<sup>7</sup> Les manifestacions clíniques de l'osteoporosi són inexistents fins que ocorre la fractura i aquesta forma de presentació és la que provoca un important problema de salut pública per la seva elevada morbiditat i gran impacte sobre la qualitat de vida dels pacients, el que genera una àmplia utilització de recursos sanitaris, amb transcendència creixent, donat el progressiu envelliment de la població en els països desenvolupats.<sup>6,8</sup>

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha proposat uns criteris diagnòstics d'osteoporosi i osteopènia basats en la determinació de la densitat mineral òssia (DMO). Es considera que hi ha osteoporosi quan la DMO al fèmur o a la columna lumbar és menor de 2,5 desviacions estàndard per sota de la DMO mitjana d'una població de referència d'adults joves, i osteopènia quan la DMO es troba entre 1 i 2,5 desviacions estàndard.<sup>9</sup> Les estimacions anuals de prevalença de la National Osteoporosis Foundation, segons l'enquesta NHANES III, calculen que existeixen uns 10 milions de persones afectades d'osteoporosi als Estats Units, que augmentaran fins als 14 milions

d'adults més grans de 50 anys a l'any 2025, i uns 33,6 milions addicionals tenen osteopènia. A nivell mundial, el nombre de dones afectades és d'uns 200 milions.<sup>10</sup> A Espanya, s'ha estimat una prevalença d'osteoporosi determinada per densitometria del 26 % entre les dones més grans de 50 anys.<sup>11</sup>

El risc de fractures és més alt en els pacients amb osteoporosi, però la majoria de les fractures ocorren en pacients amb osteopènia a causa del gran nombre d'individus amb massa òssia en aquest rang. Al voltant d'una de cada dues dones i un de cada cinc homes caucàsics experimentaran una fractura relacionada amb l'osteoporosi en algun moment de la seva vida. Encara que l'osteoporosi és menys freqüent entre els afroamericans, les persones d'aquesta ètnia amb osteoporosi tenen el mateix risc de fractura que els caucàsics.<sup>2</sup>

La pèrdua de la DMO ocorre més aviat en les dones i experimenta una acceleració al cessar la producció estrogènica. Inicialment, el ritme de pèrdua augmenta en la perimenopausa i en els primers anys després de la menopausa, per, posteriorment, disminuir i igualar-se al dels homes.<sup>12,13</sup> En els homes, les fractures per fragilitat es produeixen amb nivells de DMO més elevats que els observats en les dones i les taxes de mortalitat després d'una fractura de fèmur també són majors.<sup>14</sup>

L'osteoporosi es pot categoritzar segons la seva etiologia. L'osteoporosi primària o involutiva és el tipus més freqüent i s'estableix aquest diagnòstic quan no s'objectiva la causa que la provoca. Es pot classificar com a juvenil, postmenopàusica, relacionada amb l'edat i idiopàtica. L'osteoporosi secundària es diagnostica quan la causa de la pèrdua de DMO pot ser atribuïda a una altra malaltia o a un ús de fàrmacs en particular. L'ampli ús als nostres dies dels glucocorticoides ha fet que l'osteoporosi induïda per glucocorticoides sigui la causa més freqüent d'osteoporosi associada a fàrmacs.<sup>8,15</sup>

### ***Epidemiologia de les fractures per fragilitat***

Les fractures per fragilitat més freqüents, depenent de l'edat, són les vertebrals, les del fèmur proximal (maluc) i les que afecten la part distal de l'avantbraç (fractura de canell o fractura de Colles) (fig. 1).<sup>16</sup>



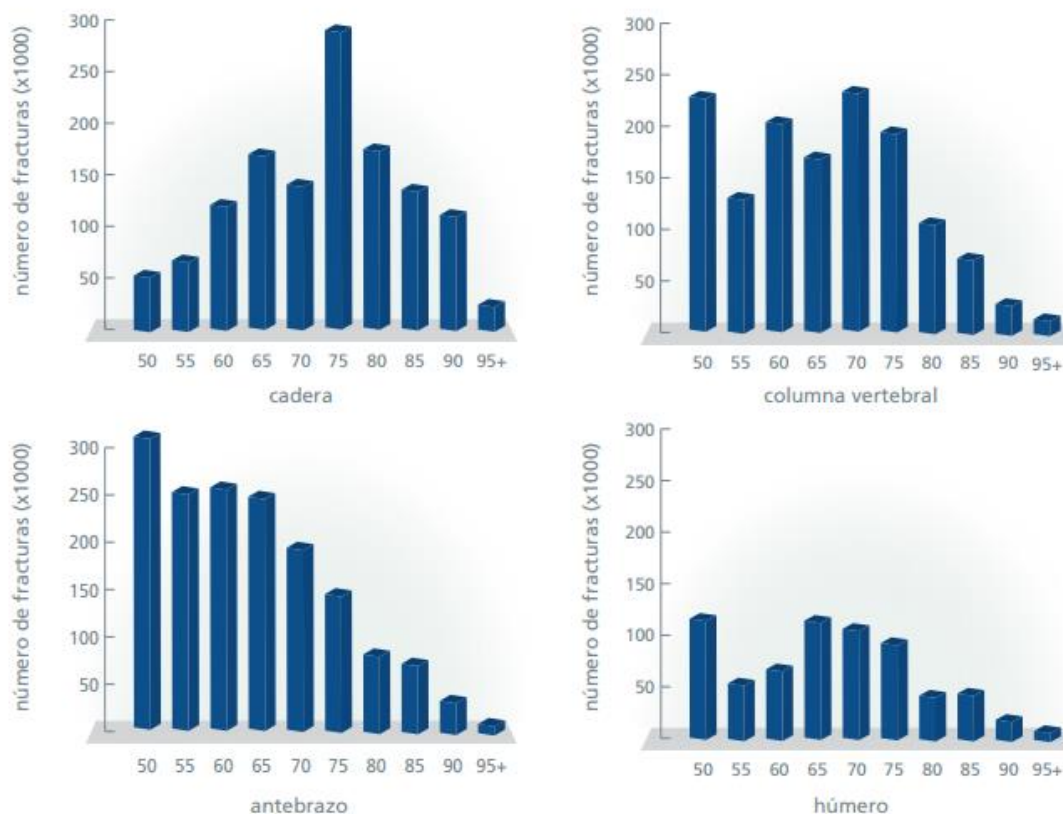


Figura 1. Distribució mundial de les fractures per fragilitat per edat (en milers/any).

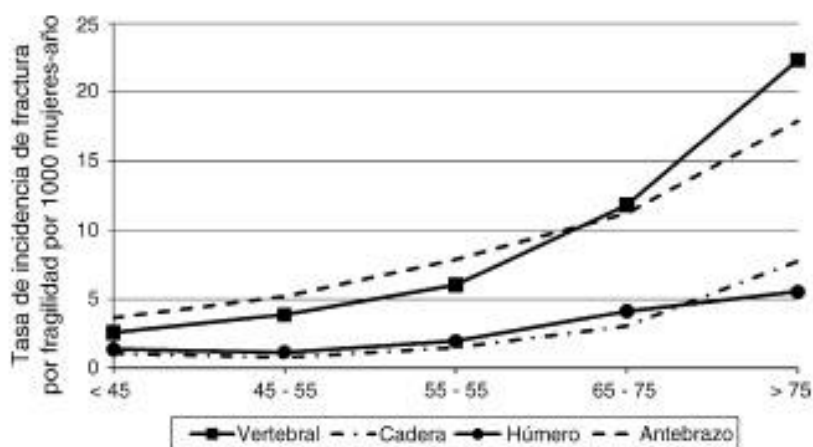
Extret de: Johnell i Kanis (2006).<sup>3</sup>

Les fractures vertebrals són les complicacions més comunes en els malalts amb osteoporosi.<sup>17</sup> No obstant, només són simptomàtiques en un 30 % dels casos, i tan sols una tercera part requereix d'atenció mèdica específica; la resta són infravalorades i queden diagnosticades de dorsàlgies o lumbàlgies per artrosi.<sup>18</sup> Es calcula que, al llarg de la vida, prop d'un 25 % de les dones majors de 50 anys patirà una o més fractures vertebrals osteoporòtiques. El risc de fractura vertebral per l'home és al voltant del 5,4 %.<sup>19</sup>

Els estudis epidemiològics, com ara el *European Vertebral Osteoporosis Survey* (EVOS), estimen una prevalença a Europa de fractura vertebral del 21 % als 60 anys d'edat, que s'incrementa de forma progressiva segons l'edat fins al 35 % als 75 anys en dones i al 29 % en homes.<sup>20</sup> La prevalença a Espanya de fractura vertebral s'estima entre el 15 i el 27 % en les dones majors de 50 anys i una mica menys en els homes de la mateixa edat (segons el mètode d'avaluació d'Eastell).<sup>21,22</sup> Al mateix temps, els resultats

d'una cohort d'Oviedo de l'estudi EVOS seguida durant sis anys evidència, de forma similar a altres estudis, que la incidència de fractura vertebral en la població major de 50 anys és quatre vegades superior que la de fèmur i el doble que la de canell. La incidència de fractura vertebral es situaria en 9,85 (interval de confiança —IC— del 95 % del 5,94 al 15,34) fractures per cada 1000 persones/any, seguida de la fractura de canell, amb una incidència de 4,28 (IC del 95 % del 2,54 al 6,75) fractures per cada 1000 persones/any; i en tercer lloc, es situaria la fractura de fèmur, amb una incidència de 3,06 (IC del 95 % de l'1,63 al 5,22) fractures per cada 1000 persones/any.<sup>23</sup>

Les fractures no vertebrales, excloent-hi la fractura de fèmur, inclouen les fractures de canell, húmer, clavícula, costelles, pelvis, tibia, peroné i turmell, i representen el 67 % del global de les fractures osteoporòtiques.<sup>24</sup> A Espanya, l'estudi ECOSAP va mostrar una incidència de fractures per 100 000 dones/any de 887 de canell, 333 d'húmer, 180 de costelles, 113 de pelvis, 60 de clavícula, 73 de tibia i 120 de peroné<sup>25</sup>. En una altra cohort de 49 735 dones seguides una mitjana de 4,2 anys, la incidència de fractures per 1000 dones/any va ser de 11 en les dones de menys de 45 anys, de 17 en les dones de 55 a 64 anys, de 30 en les dones de 65 a 74 anys i de 55 en les dones de 75 o més anys. Les localitzacions més freqüents van ser canell, vertebral, húmer i maluc<sup>26</sup> (fig. 2). La valoració de la morbimortalitat d'aquestes fractures és difícil de quantificar, ja que la majoria de casos són atesos de forma ambulatoria o en urgències hospitalàries o d'atenció primària sense ingrés a l'hospital.<sup>25</sup>



*Figura 2. Taxa d'incidència de fractures per 1000 dones/any.*

*Extret de: Tebé et al. (2011).<sup>26</sup>*

La fractura de fèmur es pot produir a qualsevol edat, però, aproximadament, en el 90 % dels casos, ocorre en persones de més de 64 anys, predomina en dones (2:1) i es preveu que la seva prevalença segueixi augmentant durant les properes dècades, coincidint amb la major esperança de vida de la població i amb la major probabilitat de patir caigudes en edats avançades.<sup>27-29</sup>

La probabilitat relativa de patir una fractura de fèmur varia molt entre els diferents països, com mostra la figura 3.<sup>30</sup>

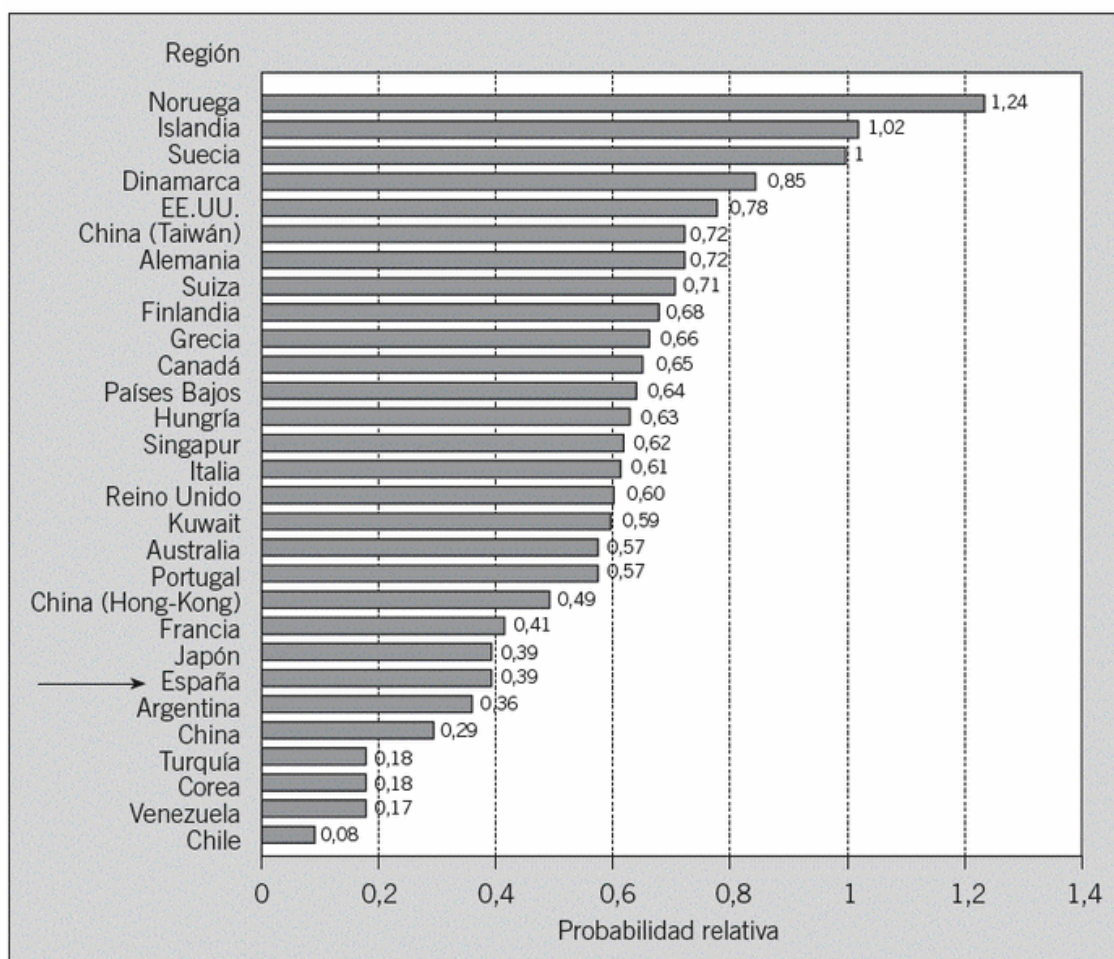


Figura 3. Valoració internacional de la probabilitat de fractura de fèmur.

Extret de: Kanis Et al. (2002).<sup>30</sup>

La incidència global de fractura de fèmur a Espanya en persones de més de 64 anys és de 517 casos per 100 000 habitants/any; 270 casos per 100 000 homes/any i 695 per 100 000 dones/any. També existeix una gran diferència entre comunitats, de manera que la incidència a Catalunya, amb 221 homes i 658 dones amb fractures de fèmur per

100 000 persones grans/any, és el triple que a Canàries i superior que a la Comunitat de Madrid (fig. 4).<sup>29</sup>

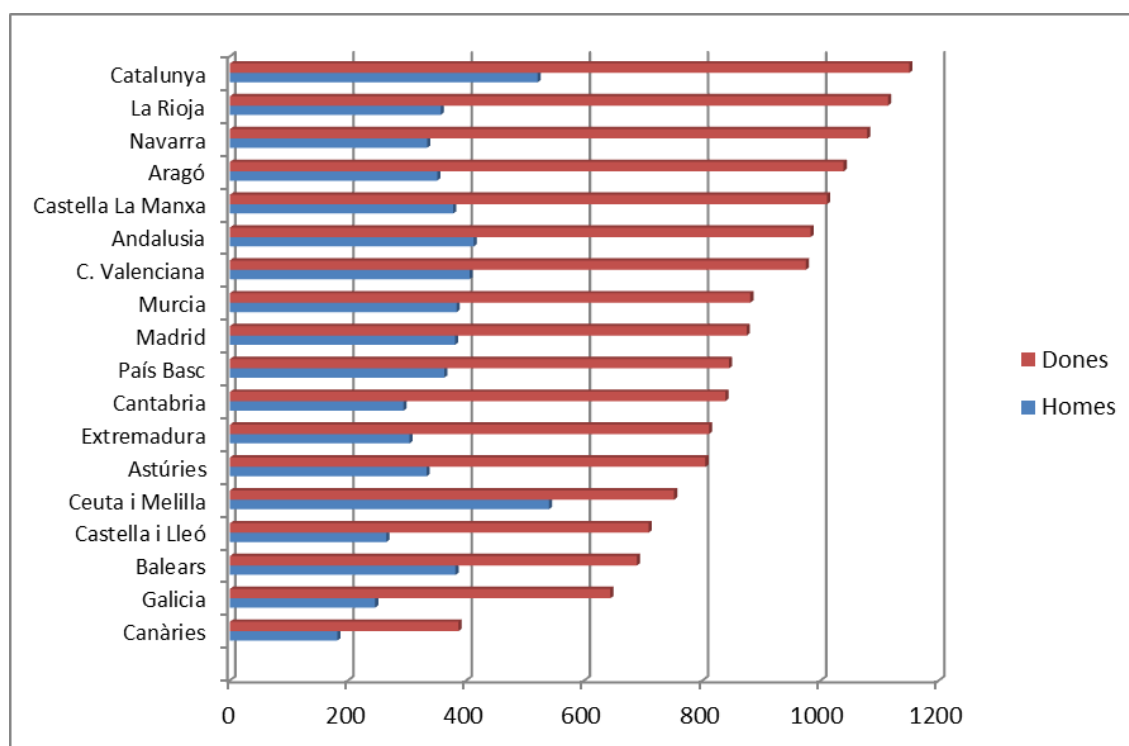


Figura 4. Variabilitat en la incidència de fractura de fèmur a Espanya en majors de 64 anys. Incidència ajustada/100 000 habitants/any.

Extret de: Serra et al. (2002).<sup>29</sup>

Per grups d'edat, la incidència a Espanya augmenta exponencialment des dels 107 casos per 100 000 habitants/any entre els 65 i 69 anys fins arribar als 3992 casos per 100 000 habitants/any pels més grans de 94 anys. La incidència en dones és pràcticament el doble que en els homes en tots els trams d'edat fins als 94 anys.<sup>29</sup>

A partir dels resultats del primer estudi multicèntric d'àmbit nacional dissenyat per avaluar la incidència i prevalença de les fractures de fèmur a Espanya en pacients de 60 anys o més, s'estimà una prevalença de 7,20 fractures de fèmur per fragilitat per 1000 habitants/any i una incidència mensual de  $0,60 \pm 0,04$  fractures de fèmur per 1000 habitants/any (IC del 95 % del 0,51 al 0,69). Dels pacients amb fractura de fèmur, un 33 % havien patit una fractura prèvia, sent les localitzacions prèvies més freqüents el canell (34,85 %), el fèmur contralateral (21,1 %) i la columna (20,3 %). També aquest estudi va mostrar un major percentatge de fractures de fèmur en les dones (un 74 % en

dones i un 26 % en homes) i que les taxes d'incidència de fractura de fèmur incrementen exponencialment amb l'edat (del 6 % entre els 60 i els 70 anys fins al 48 % entre els 80 y els 90 anys).<sup>31</sup> Aquests resultats són semblants als d'altres estudis internacionals publicats.<sup>32-36</sup>

### ***Rellevància clínica de les fractures per fragilitat***

Les complicacions clíniques associades a les fractures per fragilitat inclouen un increment de la morbiditat (dolor, discapacitat física, pitjor qualitat de vida, etc.), del risc de patir noves fractures i de la mortalitat.<sup>8</sup> Aquestes complicacions suposen la cinquena causa de mort en el món desenvolupat i s'estima que, cada any, més del 30 % de les persones majors de 65 anys d'edat patiran almenys una caiguda que pot generar una fractura.<sup>37</sup> En el nostre medi, un 30-55 % de les caigudes en persones majors de 65 anys tenen com a resultat lesions menors i, aproximadament, un 6 % d'elles originen fractures, sent una quarta part fractures de fèmur.<sup>38</sup>

La fractura de l'extremitat proximal del fèmur o fractura de maluc és la complicació més important de l'osteoporosi en termes de mortalitat, morbiditat i costos. Està relacionada amb dolor crònic, reducció de la mobilitat, incapacitat, increment del grau de dependència i reducció de la qualitat de vida. En la fase aguda, suposa una situació de risc de patir trombosi venosa profunda, tromboembòlia pulmonar i pneumònia, el que representa un increment substancial de la morbiditat i de la mortalitat. El 10 % dels pacients amb fractures de maluc moren durant l'hospitalització; el 35 %, a l'any de la fractura; i un 30 % queden amb seqüeles permanents. Sovint en una persona d'edat avançada, autònoma per a les activitats de la vida diària, el fet de patir una fractura de maluc és l'esdeveniment precipitant d'un declivi funcional irreversible. Per tot això, el cost socio sanitari és incalculable.<sup>27,28,39</sup> Tot i que la taxa de fractura de maluc en homes representa entre un terç i la meitat de la que presenten les dones en edat similar, l'augment de la morbiditat associada a les fractures de maluc és major en homes que en dones.<sup>40</sup>

En la figura 5, es mostra la morbiditat associada a les fractures en funció de l'edat.

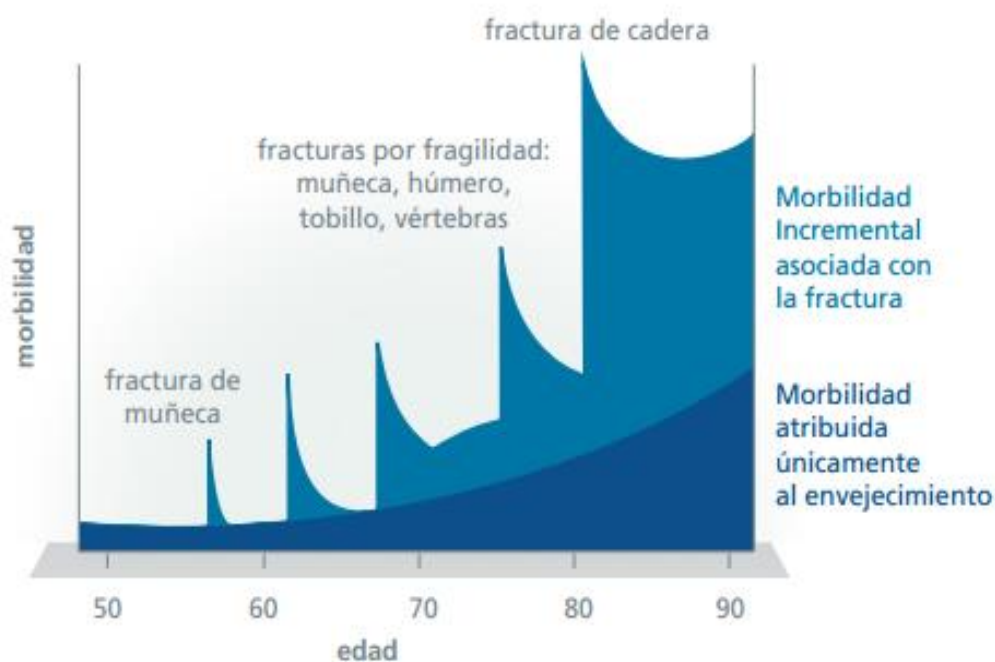


Figura 5. Morbiditat associada a les fractures en funció de l'edat.

Extret de: British Orthopaedic Association i British Geriatrics Society (2007).<sup>5</sup>

En una revisió sistemàtica recent s'ha descrit que les fractures de maluc s'associen a un increment de la mortalitat a l'any d'un 8,4-36 %, amb una major mortalitat en homes que en dones.<sup>41</sup> A Espanya, la mortalitat en la fase aguda de l'ingrés per una fractura de fèmur oscil·la entre el 5,6 i el 8,3 %. La mortalitat al cap d'un any arriba a valors propers al 30 %, i als dos anys, pot arribar al 38 %.<sup>42</sup>

Les repercussions econòmiques de les fractures per osteoporosi són importants i van en augment. Als Estats Units, suposen en un any més de 432 000 hospitalitzacions, gairebé 2,5 milions de visites a consultes mèdiques i prop de 180 000 ingressos a residències de vells. No obstant, la fractura de fèmur és probablement la que implica una major càrrega social i econòmica; aproximadament, el 20 % de pacients amb aquest problema requereix atenció domiciliària d'infermeria a llarg termini, i només el 40 % recupera plenament el seu nivell d'independència previ a la fractura.<sup>2</sup> A més, s'incrementa en 2,5 vegades el risc de patir noves fractures.<sup>43</sup>

## ***Fisiopatologia de l'osteoporosi***

L'os és un teixit format per cèl·lules (osteòcits, osteoblasts i osteoclasts), compostos orgànics extracel·lulars (col·lagen i proteïnes de la matriu no col·làgenes; osteocalcina, osteonectina i osteopontina) i components no orgànics (hidroxiapatita de calci). És un teixit metabòlicament actiu que, per conservar les seves propietats mecàniques, està constantment sotmès a un procés de destrucció i posterior reconstrucció, anomenat remodelat ossi. Els osteòcits són els principals reguladors del remodelat ossi. Aquestes cèl·lules detecten la càrrega mecànica i després estimulen o inhibeixen l'activitat dels osteoclasts i dels osteoblasts. Els osteoclasts són responsables de la resorció òssia, mentre que els osteoblasts s'encarreguen de la formació d'os. En el cicle de remodelat ossi, s'alternen l'acció dels osteoclasts (fase resorptiva) i dels osteoblasts (fase de formació) que configuren la matriu i la mineralització de l'os. Fins, aproximadament, els 35 anys, aquest cicle resulta en un balanç de massa òssia neutre o positiu, on el volum d'os nou és essencialment el mateix que l'os eliminat, encara que la mineralització de l'os nou trigui varis mesos a completar-se. A partir d'aquesta edat, els cicles de remodelat ocasionen una petita deficiència, responsable de la pèrdua gradual de massa òssia. A més, qualsevol substància o procés que alteri l'equilibri del recanvi ossi pot induir pèrdua òssia —transitòria o definitiva—, afectant també la DMO.<sup>44,45</sup>

El remodelat ossi es un procés d'activació, reabsorció i formació on els osteoclasts s'activen produint una excavació (llacunes de Howship), que serà repoblada pels osteoblasts que expressen osteoide i, quan aquest es calcifica, es restaura la morfologia òssia. Tot això es realitza en les unitats bàsiques multicel·lulars o BMU (*basic multicellular units*) de la superfície de l'os, que s'activen temporalment en diferents punts de l'esquelet quan és necessària la reparació de l'os, en un procés continu que es repeteix durant tota la vida. Mitjançant aquest mecanisme, l'os vell es renova per a mantenir la seva competència estructural i mecànica, reparant les microlesions causades per la fatiga del material. Es calcula que la taxa anual normal de recanvi ossi (*turnover*) és del 10 %, si bé, és més important a l'os esponjós (el 3-4 % en l'os cortical i el 25-30 % en l'os trabecular).<sup>46,47</sup>

Cada cicle de remodelat ossi consta de les següents fases (fig. 6):

### Quiescència

És l'estat de repòs de l'os. En l'adult, la major part de la superfície òssia està inactiva, coberta per una capa de cèl·lules de revestiment aplanades provinents dels osteoblasts. Es manté en aquest estat inactiu fins que s'inicia la fase següent.<sup>48,49</sup>

### Activació

Procés pel qual factors locals i sistèmics activen el cicle de remodelat, mitjançant la retracció de les cèl·lules limitants (osteoblasts madurs existents a la superfície endòstica) i la digestió de la membrana endòstica. L'hormona paratiroïdal (PTH) i alguns factors locals com ara la interleucina 1 (IL-1) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) estimulen en les cèl·lules de revestiment o *lining cells* la producció de col·lagenasa, que portarà a terme la dissolució de la membrana endòstica, alliberant productes (osteopontina, sialoproteïna i fragments de col·lagen degradat) que activen i atreuen els osteoclasts en quedar exposada la superfície mineralitzada.<sup>48,49</sup>

### Resorció

Els osteoclasts s'adhereixen a la matriu òssia i inicien l'erosió en forma de cavitat, que, en l'os trabecular, s'anomena llacuna de Howship i, en l'os cortical, canals de Havers. Els osteoclasts segreguen hidrogenions (a través de la bomba de protons) i enzims proteolítics com les metaloproteïnases o la catepsina K, que dissolen la matriu mineral d'hidroxiapatita (solubilitzant-la) i, posteriorment, digereixen la matriu osteoide, provocant la seva descomposició. Aquest procés, que dura d'una a tres setmanes, és finalitzat pels macròfags i permet l'alliberament de factors de creixement (factor de creixent transformant beta —TGF- $\beta$ —, factor de creixement derivat de les plaquetes —PDGF—, factors anàlegs a la insulina 1 i 2 —IGF-1 i IGF-2—), i de calci i fòsfor continguts a la matriu òssia. Un cop acabat el període resorciu, l'osteoclast entra en apoptosi.<sup>48,49</sup>

### Repòs o inversió

Entre el període resorciu i formatiu, té lloc una etapa intermèdia, anomenada de repòs o inversió, d'aparent inactivitat, que dura 1-2 setmanes i en la que es diposita sobre la superfície reabsorbida una fina capa de material ric en proteïnes que s'anomena línia de cimentació i servirà de base als osteoblasts.<sup>48,49</sup>



## Formació

Simultàniament, en les zones reabsorbides es produeix el fenomen d'agrupament de preosteoblasts, atrets pels factors de creixement alliberats per la matriu que actuen com a quimiotàctics i, a més, estimulen la seva proliferació. Els preosteoblasts sintetitzen una substància cimentant sobre la que s'adherirà el nou teixit i expressen proteïnes morfogenètiques òssies (BMP) responsables de la diferenciació dels osteoblasts per a formar os. Als pocs dies, els osteoblasts ja diferenciats sintetitzaran la substància osteoide que omplirà les zones erosionades.<sup>48,49</sup>

## Mineralització

Als 30 dies del dipòsit d'osteoide, comença la mineralització, que finalitzarà als 130 dies en l'os cortical i als 90 dies en l'os trabecular. De nou, s'iniciarà la fase quiescent o de descans.<sup>48,49</sup>

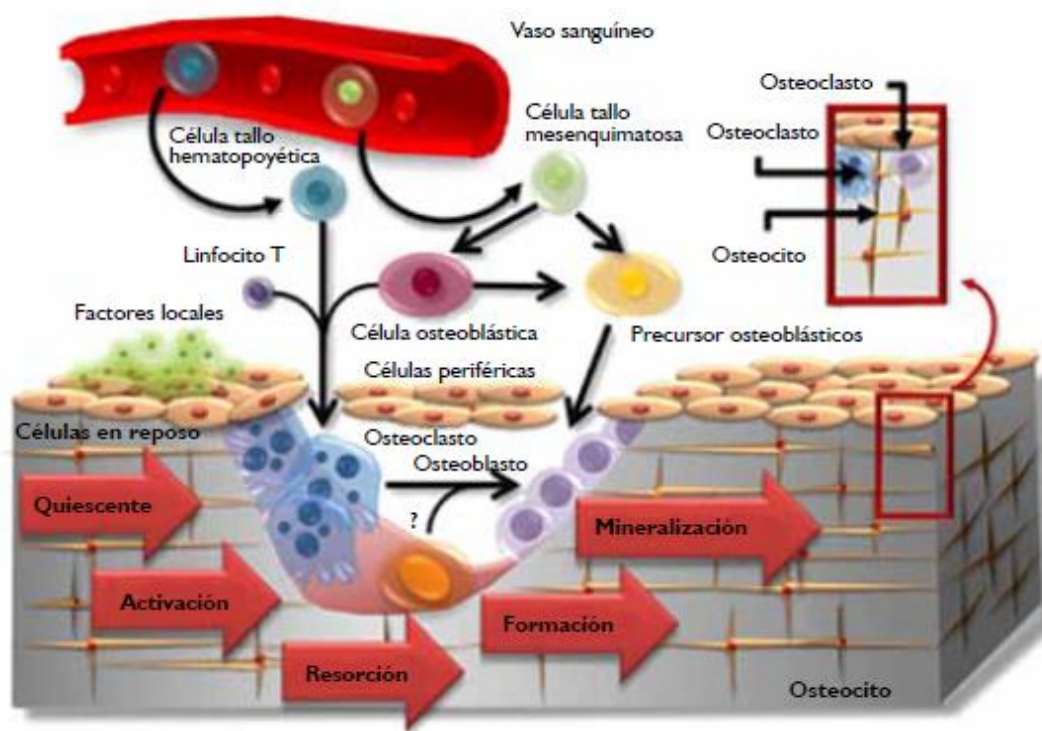


Figura 6. Fases del remodelat ossi en la superfície de l'os trabecular.

Extret de: Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil et al. (2006).<sup>50</sup>

## ***Factors que influeixen en la reparació òssia***

El procés de remodelat està regulat per un complex sistema de senyals endocrines i paracrines. Intervenien factors genètics, factors biomecànics (activitat física, gravetat,

pressió sobre l'os, etc.), mediadors locals de la matriu òssia (citocines, factors de creixement, TNF- $\alpha$ , osteoprotegerina —OPG—, lligand del sistema RANK (RANKL), prostaglandines, leucotriens, òxid nítric, etc.), sistema endocrí i metabòlic (hormones reguladores del metabolisme fosfocàlcic, hormones del tiroides i hormones sexuals) i factors neurològics i vasculars regionals.<sup>49</sup>

El sistema RANK-RANKL-OPG es considera la via efectora comú a través de la qual actuen totes les molècules abans esmentades (hormones i factors locals) per a regular la interacció osteoblast-osteoclast i el remodelat ossi (fig. 7).<sup>51,52</sup>



Figura 7. Regulació de l'osteoclastogènesi pel sistema RANKL/RANK. El lligand del RANK s'uneix al seu receptor RANK, que provoca la maduració dels osteoclasts prefusionats cap a osteoclasts multinucleats i, finalment, cap a osteoclasts activats. CFU-M: unitats formadores de colònies de monòcits (precursors dels osteoclasts).

Modificat de: Boyle et al. (2003).<sup>53</sup>

El RANK (*receptor for activation of nuclear factor KB*) és un receptor dels osteoclasts, al que s'uneix el RANKL (ligand del sistema RANK), present en la membrana de les cèl·lules osteoblàstiques i de l'estroma medul·lar. Aquesta unió estimula la proliferació i activació dels osteoclasts, inhibint la seva apoptosi. Per altra banda, els osteoblasts produeixen un receptor soluble, osteoprotegerina (OPG), que és capaç d'unir-se al RANKL, impedit la unió RANK-RANKL, pel que la seva acció és inhibidora de l'activitat

osteoclàstica. És, per tant, la relació entre RANKL i OPG el que determina la quantitat de resorció òssia. L'osteoblast produeix, a més, el factor estimulant de colònies de monòcits (M-CSF), que s'uneix al receptor del factor estimulant de colònies de macròfags (C-FMS) dels osteoclasts, sent també necessari per a la osteoclastogènesi i complementari a l'acció del sistema RANK-RANKL.<sup>52</sup>

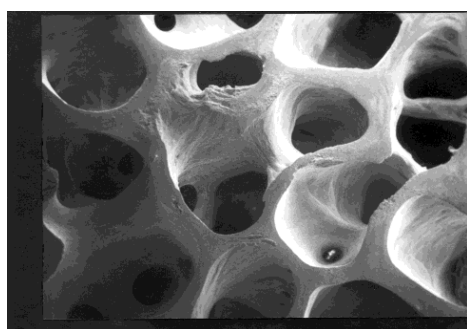
La producció de RANKL en els osteoblasts s'estimula per la vitamina D (calcitriol), PTH, TNF- $\alpha$ , glucocorticoides, prostaglandina PGE-22, interleucines IL-1 i IL-11, hormona tiroïdal, factor de creixement dels fibroblasts FGF-2 i factor de creixement insulínic IGF-1, entre d'altres, inhibint moltes d'aquestes molècules l'expressió de l'OPG. Els estrògens, al contrari, inhibeixen la producció de RANKL i M-CSF i estimulen la producció d'OPG i del TGF- $\beta$ .<sup>54,55</sup>

En condicions normals, la fase de resorció òssia del remodelat dura unes dues setmanes i la de formació, uns tres mesos. En l'adult jove, la massa òssia es manté perquè existeix un equilibri entre l'activitat dels osteoclasts i osteoblasts i la quantitat d'os format i destruït és similar; la resorció i la formació estan equilibrades, la qualitat de l'os i la DMO es mantenen estables i l'os és biomecànicament competent. A partir de la quarta o cinquena dècada de la vida, aquest equilibri es trenca per un augment lent i progressiu d'activitat osteoclàstica amb creació de cavitats més profundes i/o per fallida dels osteoblasts per omplir aquestes cavitats, i es produeix una pèrdua òssia difícilment recuperable. La densitat de l'os, la qualitat i el remodelat són els determinants de la resistència òssia, de manera que la disminució de la densitat, les alteracions de la qualitat i el remodelat ossi accelerat serien la causa fisiopatològica final de l'increment del risc de fractures.<sup>46,54,55</sup>

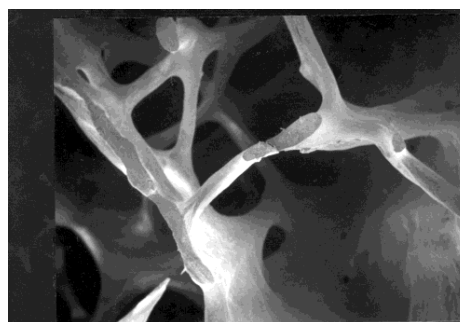
Per tant, la pèrdua de teixit ossi condueix a una arquitectura esquelètica desordenada i a un augment en el risc de fractura. El procés de resorció pot arribar a incrementar la fragilitat òssia més enllà de l'esperable simplement per la disminució de la DMO. En les espícules de l'os esponjós, es produeixen erosions durant la resorció, així com un augment de porositat en l'os cortical. Si el fenomen es repeteix varies vegades en el mateix territori, el resultat serà de pèrdua de l'estructura sobre la que hauria de sustentar-se el fenomen acoblat de formació òssia. A més, el procés de formació òssia requereix més temps que el de resorció, pel que, si el recanvi ossi està molt accelerat, es

compromet la mineralització, amb posterior increment de la fragilitat de l'os. Tot això explicaria l'associació, independent d'altres factors, del risc de fractures a una taxa elevada de resorció òssia, així com que la inhibició terapèutica de la reabsorció pot aconseguir resultats, en quant a la prevenció de fractures, superiors a l'esperable pel sol fet de l'augment de la massa òssia.<sup>4,56</sup>

La figura 8 mostra els canvis recents de l'os esponjós com a conseqüència de la pèrdua d'os.



Os normal



Os osteoporòtic

*Figura 8. Canvis estructurals com a conseqüència de la pèrdua d'os esponjós.*

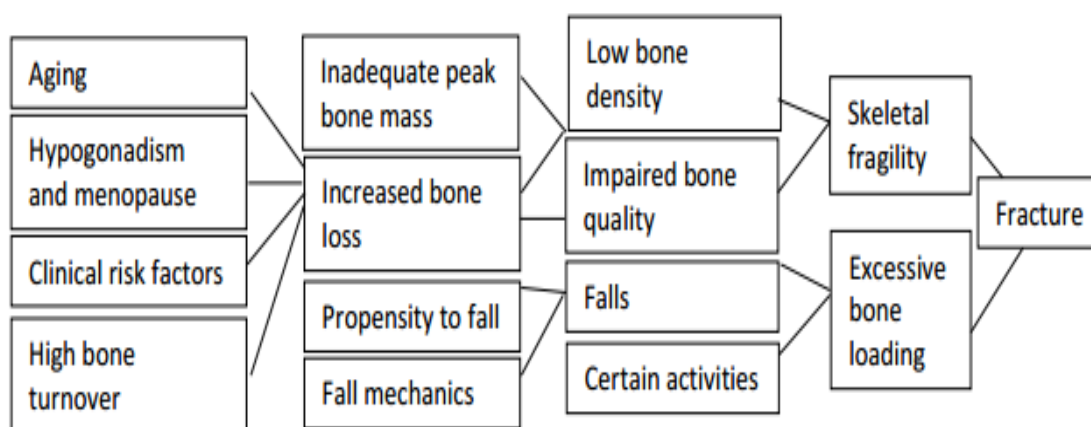
*Extret de: Dempster et al. (1986).<sup>57</sup>*

La quantitat de massa òssia en un moment determinat ve donada pel màxim de massa òssia que la persona va assolir en la seva joventut i la pèrdua que ha sofert posteriorment. La massa òssia màxima està influenciada per factors genètics, com ho demostra el fet que els fills de les dones amb osteoporosi tenen menor massa òssia que els fills de dones sense osteoporosi.<sup>47</sup> També per influències hormonals (esteroides gonadals i hormona de creixement), el moment de la pubertat, l'alimentació (especialment, ingesta de calci) i l'exercici físic. La qualitat òssia engloba aspectes macroestructurals de l'os com ara l'orientació de les trabècules, la connexió entre aquestes i el grau de mineralització òssia, entre d'altres.<sup>45</sup>

### ***Factors de risc de fractures per fragilitat***

La causa més freqüent de la pèrdua de massa òssia és la privació d'estrògens que es produeix en la dona després de la menopausa. Això augmenta la freqüència d'activació

de les BMU, amb un recanvi ossi accelerat; es produeix un canvi del remodelat, prolongant-se la fase de resorció (per reducció de l'apoptosi osteoclàstica) amb escurçament de la fase de formació. També es produeix un increment dels osteoclasts reclutats, que sobrepassa la capacitat dels osteoblasts d'emplenar l'espai generat.<sup>55</sup> El predomini de la resorció accelera la pèrdua de massa òssia i disminueix la qualitat i la resistència de l'os. Altres situacions que contribueixen al fet que es produeixi una major pèrdua de massa òssia inclouen, entre d'altres, determinades malalties, els efectes indesitjats de certs fàrmacs, els canvis hormonals i metabòlics propis de l'edat, la immobilització, la baixa exposició a la llum solar, la desnutrició produïda per l'anorèxia i l'alcoholisme<sup>56</sup> (fig. 9).



*Figura 9. Patogènesi de les fractures relacionades amb l'osteoporosi.*

*Extret de: National Osteoporosis Foundation (2013).<sup>56</sup>*

Hi ha molts factors que s'han associat a un major risc de fractures per fragilitat (taula 1). Tots ells són conseqüència de la interferència o influència sobre els mecanismes patogènics implicats en el desenvolupament d'una baixa massa òssia:<sup>54</sup>

- Fallida en la consecució d'un màxim de massa òssia òptim: aspecte, en part, condicionat genèticament, sobre el que influeixen diversos factors ambientals durant l'etapa de creixement esquelètic, com ara l'estil de vida, la dieta o l'activitat física,.
- Increment en la resorció òssia. Pot ser el resultat d'una interferència complexa sobre la regulació en la que influeixen citocines de síntesi local, aspectes

hormonals típics de l'edat (dèficit d'estrògens, hiperparatiroidisme secundari, etc.), i canvis en la resposta a l'exercici, entre altres.

- Formació òssia inadequada: bé per resorció excessiva que no permet la formació de nou os, bé per dèficit de part dels elements en la que aquesta es sustenta, o bé per alteració de la regulació osteoblàstica per factors locals o sistèmics.

Taula 1. Situacions, malalties i medicaments que causen l'osteoporosi i les fractures o contribueixen a elles

Estils de vida		
Abús d'alcohol	Ingesta elevada de sal	Caigudes
Baixa ingesta de calci	Activitat física insuficient	Baix pes
Insuficiència de vitamina D	Immobilització	
Excés de vitamina A	Hàbit tabàquic o exposició passiva al fum del tabac	
Factors genètics		
Fibrosi quística	Homocistinúria	Osteogènesi imperfecta
Síndrome d'Ehlers-Danlos	Hipofosfatàsia	Història familiar de fractura de fèmur
Malaltia de Gaucher	Hipercalciúria idiopàtica	Porfíria
Malalties d'emmagatzematge de glucogen	Síndrome de Marfan	Síndrome de Riley-Day
Hemocromatosi	Síndrome dels cabells cargolats de Menkes	
Estats d'hipogonadisme		
Insensibilitat als andrògens	Hiperprolactinèmia	Insuficiència ovàrica prematura
Anorèxia nerviosa i bulímia	Menopausa prematura	Amenorrea atlètica
Panhipopituitarisme	Síndromes de Turner i Klinefelter	
Trastorns endocrins		
Insuficiència suprarenal	Síndrome de Cushing	Adipositat central
Diabetis <i>mellitus</i> (tipus 1 i 2)	Hiperparatiroidisme	Tirotoxicosi
Trastorns gastrointestinals		
Malaltia celíaca	Malaltia inflamatòria intestinal	Cirrosi biliar primària
<i>Bypass</i> gàstric	Malabsorció	
Cirurgia gastrointestinal	Malaltia pancreàtica	
Trastorns hematològics		
Mieloma múltiple	Gammapaties monoclonals	Malaltia de cèl·lules falciformes
Hemofília	Leucèmia i limfomes	Mastocitosi sistèmica
Talassèmia		
Malalties reumatològiques i autoimmunitàries		
Espondilitis anquilosant	Lupus	Artritis reumatoide
Altres malalties reumàtiques i autoimmunitàries		
Trastorns del sistema nerviós central		
Epilèpsia	Malaltia de Parkinson	Embòlia cerebral
Esclerosi múltiple	Lesió de la medul·la espinal	
Altres situacions patològiques		
Infecció pel VIH	Insuficiència cardíaca congestiva	Distròfia muscular
Alcoholisme	Depressió	Trasplantaments
Amiloidosi	Malaltia renal terminal	Sarcoïdosi
Acidosis metabòlica crònica	Hipercalciúria	Situacions de pèrdua de pes
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	Escoliosi idiopàtica	
Ús crònic de medicaments		
Glucocorticoides	Immunosupressors	Inhibidors de la bomba de protons
Anticoagulants	Antiretrovirals	Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina
Anticonvulsius	Diürètics de nansa	Bisfosfonats
Inhibidors de l'aromatasa	Anàlegs de la GnRH	Tiazolidinediones
Vitamina A i retinoides sintètics	Hormones tiroïdals	Quimioteràpics antineoplàstics

GnRH: hormona alliberadora de gonadotropina; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

Adaptat de: National Osteoporosis Foundation (2013).<sup>56</sup>

## **Densitat mineral òssia**

El principal determinant del risc de fractura és la quantitat de massa òssia o DMO, junt amb una alteració de la qualitat de l'os.<sup>46</sup>

La DMO, o quantitat d'os per unitat de volum, augmenta progressivament durant el creixement i la joventut, fins assolir un màxim, aproximadament, als 30 anys. Aquest màxim és un factor determinant de la quantitat de massa òssia en etapes posteriors de la vida. Generalment, les dones assoleixen un màxim de massa òssia menor que els homes.<sup>46</sup> El màxim de massa òssia es manté amb petites variacions fins als 50 anys i, a partir d'aquí, existeix un predomini de la reabsorció i la massa òssia comença a disminuir.<sup>58</sup>

La pèrdua òssia pot ser avaluada indirectament des del punt de vista quantitatiu mitjançant tècniques no invasives de mesura de la DMO, conegudes habitualment com a densitometria. La DMO, avaluada per densitometria, és un paràmetre diagnòstic que s'ha mostrat útil per identificar persones que tenen un risc augmentat de fractures per fragilitat; així, una DMO baixa es considera un important factor de risc de fractures.

L'any 1994, l'OMS va establir una classificació de la DMO, comparant la massa òssia d'una persona determinada, mesurada per densitometria, amb la mesura del màxim de massa òssia que s'assoleix al final de la joventut a la població general (*T-score*). Amb aquest sistema, es van establir quatre categories diagnòstiques:<sup>59</sup>

- Normal: densitat mineral fins a una desviació estàndard (DE) per sota del màxim de massa òssia en persones joves de 26-36 anys ( $T > -1$ ).
- Osteopenia: DMO entre  $-1$  i  $-2,5$  DE del màxim de massa òssia en persones joves de 26-36 anys ( $T > -1$  i  $< -2,5$ ).
- Osteoporosi: DMO  $< 2,5$  DE per sota del màxim de massa òssia en persones joves de 26-36 anys ( $T < -2,5$ ).
- Osteoporosi greu (establerta): quan, a més d'osteoporosi, s'afegeix l'existència d'una o més fractures.



En una metanàlisi,<sup>60</sup> es va revisar el valor predictiu de la densitometria per a fractures, determinant el gradient de risc per a cada tipus de fractura en funció de la DE dels valors de DMO a la població general de la mateixa edat (taula 2).

Taula 2. Increment del risc relatiu (interval de confiança del 95 %) ajustat a l'edat en dones per a cada descens de 1 desviació estàndard de la densitat mineral òssia per sota del valor mig per a l'edat

Lloc del mesurament	Fractura d'avantbraç	Fractura de fèmur	Fractura vertebral	Totes les fractures
<b>Radi distal</b>	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
<b>Coll femoral</b>	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
<b>Columna lumbar</b>	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)

Extret de: Marshall et al. (1996).<sup>60</sup>

En estudis prospectius s'ha observat que la disminució d'una DE de DMO (front a la mitjana d'una població ajustada per edat i sexe) incrementa el risc de fractura entre un 50 i un 160 % (risc relatiu —RR— del 1,5 al 2,6) depenent de la zona de mesura i de la fractura avaluada.<sup>4</sup>

No obstant, una de les limitacions de la densitometria és que, de manera aïllada, presenta una baixa sensibilitat i un baix valor predictiu de fractures (taula 3).<sup>60</sup>

Taula 3. Sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i risc poblacional atribuïble per al punt de tall densitomètric de 1 desviació estàndard per sota de la mitjana ajustada a l'edat, per a tres incidències diferents de fractura de fèmur al llarg de la vida

	Incidència al llarg de la vida (%)		
	3	15	30
<b>Sensibilitat (%)</b>	47	37	34
<b>Especificitat (%)</b>	83	88	89
<b>Valor predictiu positiu (%)</b>	9	36	58
<b>Risc poblacional atribuïble (%)</b>	36	26	21

El risc relatiu de fractura de fèmur s'assumeix que és de 2,6 per cada desviació estàndard de descens de la densitat mineral òssia. Extret de: Marshall Et al. (1996).<sup>60</sup>

En qualsevol situació, la sensibilitat de la densitometria per identificar els subjectes que tindran fractura és molt baixa. Això es deu al fet que el risc de fractura no depèn exclusivament de la mineralització de la matriu òssia, sinó que també depèn d'altres factors, com ara la qualitat estructural de l'os i factors clínics del subjecte, de manera que menys d'1/3 del risc de fractura es predictable mitjançant la densitometria. Si es compara la importància que té l'augment de l'edat o el descens densitomètric en la incidència de fractura de fèmur, el resultat és que l'augment de l'edat és set vegades més important que les variacions de la DMO. D'altra banda, s'ha vist que en dones la relació entre DMO i fractura depèn de l'edat, de manera que un mateix valor densitomètric s'associa a diferents incidències de fractura depenent de l'edat.<sup>61,62</sup>

Així doncs, la DMO sols proporciona una informació incompleta sobre el risc de fractures,<sup>62</sup> i s'ha de considerar com a un element de triatge o d'ajut al diagnòstic, en el context d'altres factors de risc, més que com a una eina diagnòstica determinant.

## **Factors clínics associats a una baixa densitat mineral òssia**

### **Edat**

L'edat avançada és el factor de risc més important de fractura. A més del seu pes específic, l'edat es pot considerar un marcador subrogat d'altres factors de risc, com ara la tendència a les caigudes. En l'estudi SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) per cada 10 anys d'increment en l'edat, el risc de fractura de fèmur augmentava 2,9 vegades.<sup>63</sup> En una revisió feta per Kanis *et al.*, s'estableix que la probabilitat a 10 anys de qualsevol fractura osteoporòtica (canell, húmer, vertebral o fèmur) augmenta viut vegades en les dones i cinc vegades en els homes en l'interval entre 45 i 85 anys.<sup>64</sup> A més, la prevalença d'osteoporosi augmenta notablement amb l'edat, del 2 % als 50 anys a més de 25 % als 80 anys en les dones. A mesura que la longevitat de la població augmenta, també ho farà la incidència de l'osteoporosi i la fractura per fragilitat.<sup>65</sup>

En estudis europeus també s'ha descrit que la incidència de fractura vertebral augmenta amb l'edat.<sup>66,67</sup> La mitjana d'edat a la que es produeix la fractura vertebral és al voltant de 10 anys menor que la mitjana d'edat a la que es produeix la fractura de fèmur. El risc de fractura vertebral clínica és molt baix en dones menors de 60 anys, per

a, posteriorment, augmentar, però de manera menys accelerada que el risc de fractura de maluc.<sup>68,69</sup> A Espanya, s'ha descrit que la incidència de fractura de fèmur comença a augmentar a partir dels 75 anys, amb una mitjana d'edat de presentació al voltant dels 82 anys.<sup>29</sup>

### **Índex de massa corporal**

Múltiples estudis prospectius descriuen que tant l'augment de l'edat com un menor índex de massa corporal (IMC) són factors que de forma independent incrementen el risc de fractura vertebral i de fèmur. S'ha observat una associació negativa entre l'IMC i les fractures per fragilitat, de manera que, com més baix és l'IMC, major és el risc. Un IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> comporta un RR per a fractura de fèmur de 1,95 (IC del 95 % de l'1,71 al 2,22).<sup>70</sup> El gradient de risc associat a l'IMC no té una distribució lineal respecte als valors de l'IMC, de manera que la contribució al risc de fractura és molt més accentuada amb valors d'IMC baixos, inferiors a 19 kg/m<sup>2</sup>.<sup>71</sup>

### **Fractura vertebral prèvia**

Les dades dels assajos clínics i dels estudis epidemiològics indiquen que, després de l'edat, la presència d'una fractura vertebral prèvia és el factor de risc més important per a noves fractures. L'associació de risc més important s'ha observat per a noves fractures vertebrales: la presència d'una primera fractura vertebral augmenta més de quatre cops el risc de noves fractures vertebrales (RR = 4,4), i augmenta encara més el risc de successives fractures si hi ha vàries fractures vertebrales prèvies. Aquest augment de risc és similar per a fractures detectades per tècniques morfomètriques i per a fractures amb manifestacions clíniques. Una fractura vertebral prèvia també s'associa a un augment del risc de fractura de fèmur, amb un RR de 2,3.<sup>72,73</sup>

### **Antecedent familiar de fractura per fragilitat**

Encara que l'osteoporosi no és hereditària, si que té un clar component genètic, de manera que l'antecedent matern de fractura de fèmur és un factor de risc reconegut d'osteoporosi. Les filles de mares osteoporòtiques tenen menys massa òssia que els controls.<sup>74,75</sup> Aquesta associació familiar s'ha descrit fonamentalment per a la fractura

de fèmur, que augmenta de freqüència en presència d'un antecedent matern de fractura per fragilitat a una edat inferior als 80 anys. Un antecedent familiar de fractura de fèmur en els pares s'ha associat a un increment de risc significatiu per a qualsevol fractura per fragilitat, especialment, de fractura de fèmur (RR = 2,27).<sup>76</sup>

### **Fractura perifèrica prèvia a una edat superior als 50 anys**

S'ha descrit que un antecedent de fractura prèvia en qualsevol localització representa un factor de risc de futures fractures. Els pacients amb antecedents de qualsevol fractura per fragilitat òssia tenen un risc de dues a quatre vegades major de noves fractures en comparació amb els que no han tingut cap fractura prèvia.<sup>77,78</sup> Les fractures perifèriques prèvies que s'han associat de forma més clara amb noves fractures són les d'húmer, les de l'extremitat distal del radi, les de pelvis, les de fèmur, les de tibia i les de turmell.<sup>78-80</sup>

### **Consum de tabac o alcohol**

El consum de tabac i/o alcohol són factors de risc menys consistents que els descrits prèviament. En una revisió sistemàtica, es va observar una gran variabilitat en la seva associació amb el risc de fractura i menor consistència entre els diferents estudis analitzats respecte a diferents factors de risc.<sup>81</sup> En l'estudi EPOS (*European Prospective Osteoporosis Study*), no es va trobar una associació significativa entre els factors relacionats amb l'estil de vida i l'aparició de fractures.<sup>82</sup> No obstant, en un altre estudi, l'alcohol i el tabac figuraven entre els factors de risc que es van associar de forma estadísticament significativa amb l'aparició de fractura de fèmur.<sup>70</sup> Posteriorment, en un estudi publicat l'any 2006, el consum de tabac va tenir poc de pes en la predicció de fractures.<sup>83</sup> Per tant, no es pot considerar actualment que l'associació entre aquests hàbits tòxics i el risc de fractura sigui determinant.

### **Factors clínics associats a un augment del risc de caigudes**

Atès que la majoria de les fractures relacionades amb l'osteoporosi resulten de caigudes, també són rellevants els factors de risc de patir caigudes (taula 4). Els més importants són la història personal de caigudes, la debilitat muscular, els trastorns de la marxa i de l'equilibri i els dèficits visuals.<sup>84</sup> Habitualment, les caigudes tenen un origen

multifactorial, de manera que, commés factors conflueixin, més gran serà el risc de patir-les.

Taula 4. Factors de risc de caigudes

Factors de risc ambientals	
Manca de dispositius d'ajuda en els banys	Obstacles en el camí
Catifes soltes	Paviments i recobriments exteriors relliscosos
Il·luminació escassa	
Factors de risc mèdics	
Edat avançada	Medicaments que causen sedació (analgèsics narcòtics, antiepilèptics, psicòtrops)
Ansietat i agitació	Hipotensió ortostàtica
Depressió	Mala visió
Sexe femení	Caiguda prèvia
Deteriorament de la mobilitat i de la capacitat de desplaçar-se	Habilitats cognitives disminuïdes
Desnutrició	Incontinència urinària d'urgència
Factors de risc neurològics i musculoesquelètics	
Cifosi	Propiocepció reduïda
Alteracions de l'equilibri	Debilitat muscular
Altres factors de risc	
Por de caure	

Extret de: National Osteoporosis Foundation (2003).<sup>85</sup>

## Risc de fractures associat a l'ús de medicaments

Els fàrmacs poden afavorir l'aparició de fractures, ja que poden disminuir la massa òssia pel seu mecanisme d'acció o facilitar les caigudes pels seus efectes indesitjats.<sup>86,87</sup>

Alguns fàrmacs poden augmentar el risc de fractures per fragilitat per interferència, a qualsevol nivell, en els mecanismes implicats en l'homeòstasi fosfocàlcica i el metabolisme ossi, donant lloc en darrer terme a una pèrdua de massa òssia. Aquesta pèrdua pot agreujar una osteoporosi prèvia, o bé pot induir-la en una persona que prèviament tenia una resistència òssia normal. L'increment de risc apareix sobretot

quan la presa de medicació s'associa a altres factors de risc, incrementant de manera addicional la probabilitat de patir fractures per fragilitat òssia.<sup>37,88</sup>

D'altra banda, determinats fàrmacs poden incrementar el risc de fractures de manera indirecta, no relacionada amb el metabolisme ossi. Així, hi ha fàrmacs que poden debilitar la musculatura, poden produir hipotensió o afavorir síncope, o reduir l'estat d'alerta, l'equilibri o els reflexes i, així, poden afavorir les caigudes de subjectes que prèviament tenien un os debilitat, amb la conseqüència final de fractures per fragilitat.

Per tant, en funció del seu mecanisme d'actuació, els fàrmacs s'agrupen en: fàrmacs que poden produir pèrdues de massa òssia i fàrmacs que incrementen la freqüència de caigudes.

En la taula 5, es presenta una relació dels fàrmacs que s'han associat a fractures òssies i el mecanisme pel qual afavoreixen la seva aparició.

*Taula 5. Fàrmacs associats a fractures òssies*

Afectació del metabolisme ossi	
Glucocorticoides	Immunosupressors
Vitamina A i retinoides sintètics	Diürètics de nansa
Hormones del tiroides	Antiretrovirals
Inhibidors de l'aromatasa	Tiazolidinediones
Anàlegs de la GnRH	Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina
Anticonvulsius	Inhibidors de la bomba de protons
Anticoagulants	Bisfosfonats
Augment del risc de caigudes	
Hipnòtics/sedants	Vasodilatadors i hipotensors
Antidepressius	Diürètics
Antipsicòtics	Opioides

*GnRH: hormona alliberadora de gonadotropina.*

D'altra banda, la utilització conjunta de diversos medicaments, especialment, en les persones grans, degut a les possibles interaccions i confluència d'efectes adversos farmacològics, són un important factor que contribueix a les caigudes. Així, el risc de fractures augmenta més si les persones de més edat reben tractament amb quatre o

més fàrmacs, situació comú en el nostre medi, on al voltant d'un 20 % de les persones més grans de 70 anys reben tractament amb cinc o més fàrmacs.<sup>38</sup> En estudis que analitzen les circumstàncies associades a les caigudes, es va comprovar que la mitjana de fàrmacs que prenen els pacients amb caigudes era de  $4,4 \pm 2,6$ . El 46,8 % dels pacients prenia algun psicofàrmac en tractament crònic (31 % benzodiazepines, 21,2 % antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina —ISRS—, 13,4 % neurolèptics i 4,3 % antidepressius tricíclics).<sup>89,90</sup>

Una metanàlisi de 22 estudis observacionals que va incloure 79 081 pacients majors de 60 anys va analitzar l'impacte de nou grups farmacològics en l'increment del risc de caigudes en persones grans i va concloure que els hipnosedants, antidepressius, antipsicòtics, antihipertensius i antiinflamatoris no esteroïdals s'associen de forma significativa a un augment de risc de caigudes, i com a conseqüència, de fractures. No obstant, malgrat que diversos estudis han avaluat aquesta associació, la varietat de dissenys i metodologies emprades dificulten conèixer quin és el verdader impacte dels tractaments farmacològics sobre el risc de caigudes.<sup>37</sup>

Alguns tractaments farmacològics poden contribuir de forma important a la pèrdua de massa òssia associada a l'osteoporosi. Els més coneguts són els glucocorticoides, que produeixen un efecte directe sobre el metabolisme ossi, afavorint la resorció òssia i inhibint la formació d'os nou. S'han descrit efectes proresortius també per als anticoagulants, antiretrovirals, immunosupressors, inhibidors de l'aromatasa, i altres. (taula 5).<sup>37</sup> Recentment, s'han identificat nous fàrmacs o grups de fàrmacs com a potencials factors de risc de fractures a conseqüència d'una alteració del metabolisme mineral ossi, tals com els inhibidors de la bomba de protons (IBP), els ISRS, les tiazolidinediones i, últimament, els bisfosfonats en l'ús perllongat.

## **Fàrmacs que afavoreixen o predisposen a les caigudes**

### ***Fàrmacs que retarden o alenteixen la conducció cerebral i afecten el control postural***

Els més importants pertanyen al grup dels hipnòtics i sedants (principalment, aquells de semivida més prolongada), antidepressius i antipsicòtics. Aquests fàrmacs produeixen

una disminució de l'estat d'alerta, falta de vigilància, disminució de reflexes i confusió; així com un alentiment o una reducció de la sensibilitat dels reflexes propioceptius, que poden convertir un desequilibri en una caiguda. En una metanàlisi que va incloure 79 081 pacients majors de 60 anys, es va observar un increment del risc de caigudes associat a l'ús de benzodiazepines, antidepressius, antipsicòtics-neurolèptics i anticonvulsius amb un RR = 1,5, sense diferències entre benzodiazepines de semivida curta o llarga.<sup>37</sup> Altres estudis han descrit que els vells institucionalitzats tractats amb antidepressius tenen el doble de risc de caigudes i de fractura, sense que s'hagin trobat diferències significatives entre els antidepressius tricíclics i els ISRS (RR de 2,0 per als tricíclics, de 1,8 per als ISRS i de 1,2 per a la trazodona).<sup>91,92</sup>

#### *Morfina i derivats*

Són fàrmacs depressors del sistema nerviós central i provoquen, entre d'altres efectes indesitjats, mareig i sedació, que poden incrementar el risc de caigudes i fractures.<sup>93</sup>

#### ***Fàrmacs capaços de produir hipotensió ortostàtica***

El sistema nerviós autònom, amb l'edat, perd competència en diverses de les seves funcions, com, per exemple, en la termoregulació, la funció dels baroreceptors i l'adaptació de la pressió arterial als canvis posturals. L'edat avançada i alguns fàrmacs afavoreixen la hipotensió ortostàtica i la predisposició a caigudes en els vells, sent aquest efecte directament proporcional al nombre de medicaments vasodilatadors, hipotensors i diürètics consumits.

#### *Vasodilatadors i hipotensors*

Alguns estudis han observat que els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), els antagonistes del calci i els bloquejants beta-adrenèrgics poden incrementar el calci sèric i, malgrat que no disminueixen la massa òssia, augmenten el risc de fractura. Aquest increment de fractures seria conseqüència de la capacitat de provocar hipotensió ortostàtica i el conseqüent augment de caigudes, sobretot, en gent gran amb fragilitat òssia. Això s'ha observat també amb els bloquejants alfa-adrenèrgics.<sup>94-96</sup>



### *Diürètics*

Un altre mecanisme freqüent de producció d'hipotensió ortostàtica no neurogènica és la reducció del volum intravascular, com fan els diürètics.<sup>97</sup>

### ***Fàrmacs capaços de provocar pèrdues de massa òssia i desencadenar una osteoporosi secundària a fàrmacs***

Els fàrmacs pels que s'han descrit efectes deleteris sobre la massa òssia són molts (taula 6), però els que presenten un major impacte des del punt de vista assistencial i clínic són els glucocorticoides. Altres fàrmacs com els antiepilèptics han mostrat un efecte negatiu sobre el metabolisme ossi de manera independent dels altres factors de risc. També els tractaments antitumorals que indueixen hipogonadisme (inhibidors de l'aromatasa, anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotropina —GnRH—) són causes descrites d'osteoporosi secundària. Els tractaments immunosupressors, les hormones tiroïdals i les heparines també s'han relacionat amb osteoporosi i amb fractures.<sup>88</sup>

Els fàrmacs antiretrovirals s'han relacionat amb osteopènia i osteoporosi, però existeix controvèrsia al respecte, ja que, en aquests pacients, conflueixen múltiples factors que afecten l'estructura òssia i que augmenten la seva fragilitat.<sup>88</sup>

En estudis més recents, s'han relacionat les tiazolidinediones o glitazones (rosiglitazona, pioglitazona), la utilització d'IBP durant més de cinc anys seguits i els antidepressius ISRS amb la disminució de la massa òssia i l'aparició de fractures.<sup>88</sup>

Per últim, els bisfosfonats, els fàrmacs més utilitzats en la prevenció de fractures osteoporòtiques, s'han relacionat també recentment amb un increment del risc de fractures quan se'n fa un ús de més de cinc anys. S'ha proposat que el seu efecte sobre el recanvi ossi indueix unes alteracions de la remodelació estructural de l'os que semblen afavorir un tipus de fractures poc habituals quan són utilitzats de forma perllongada, i això explicaria aquest efecte paradoxal.<sup>98-100</sup>

Taula 6. Mecanismes d'osteoporosi induïda per medicaments in vivo

	Efectes sobre el remodelat ossi		Efectes sobre el metabolisme del calci	
	Resorció òssia	Formació òssia	Nivells de vitamina D	Secreció de PTH
<b>Glucocorticoides</b>	↑	↓	↓	↔
<b>Hormona tiroïdal</b>	↑	↑	↔	↔
<b>Inhibidors de l'aromatasa</b>	↑	↑	No determinats	↓
<b>Supressors ovàrics (GnRH i altres)</b>	↑	↑	↓	No determinats
<b>Privació androgènica (GnRH ± antiandrògens)</b>	↑	↑	↔	↔
<b>Tiazolidinediones</b>	↔	↓	↔	↔
<b>ISRS</b>	No determinats	↓	No determinats	No determinats
<b>Anticonvulsius</b>	↑	↑	↓	↓
<b>Heparina</b>	↑	↓	No determinats	No determinats
<b>Anticoagulants orals</b>	No determinats	↓	No determinats	No determinats
<b>Diürètics de nansa</b>	↑	↑	↓	↑
<b>Inhibidors de la calcineurina</b>	↑	↑	↓	↑
<b>Antiretrovirals</b>	↑	↓	↓	↑
<b>IBP</b>	↑	↑	↓	↑

GnRH: hormona alliberadora de gonadotropines; IBP: inhibidors de la bomba de protons; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; PTH: hormona paratiroidal; ↑: incrementat; ↓: disminuït; ↔: inalterat.

Extret de: Mazziotti et al. (2010).<sup>88</sup>

### Glucocorticoides

Els glucocorticoides tenen una àmplia varietat d'efectes directes i indirectes sobre l'os. Els efectes directes provoquen una estimulació dels osteoclasts per una regulació del RANKL i la supressió de l'OPG, el que indueix una reducció de la seva apoptosi, permetent una resorció òssia excessiva, principalment, en les riques regions d'os trabecular de les vèrtebres. També indueixen l'apoptosi dels osteòcits, contribuint a un risc anticipat de fractura abans que la DMO es redueixi. Finalment, redueixen el reclutament dels precursors d'osteoblasts, el que comporta una disminució de la diferenciació i funció dels osteoblasts, resultant en una disminució de la formació d'os.

Els efectes indirectes que contribueixen a la pèrdua d'os són: un descens en l'absorció intestinal de calci i un augment de la seva excreció urinària, el que produeix un augment dels nivells de PTH, que activen la resorció òssia; una supressió de l'hormona de creixement; i un descens de la producció d'hormones sexuals per l'efecte inhibidor de l'eix hipotàlem-hipofisiari-suprarenal, que afavoreix la reabsorció i disminueix la formació de l'os.<sup>101-107</sup> Addicionalment, també afecten negativament la funció i la massa muscular, provocant el catabolisme muscular mitjançant l'augment de la degradació de les proteïnes i la disminució de la seva síntesi. La debilitat muscular és un factor de risc conegut per l'augment dels problemes d'equilibri i risc de caigudes, el que augmenta el risc de fractures per fragilitat.<sup>88,108-114</sup>

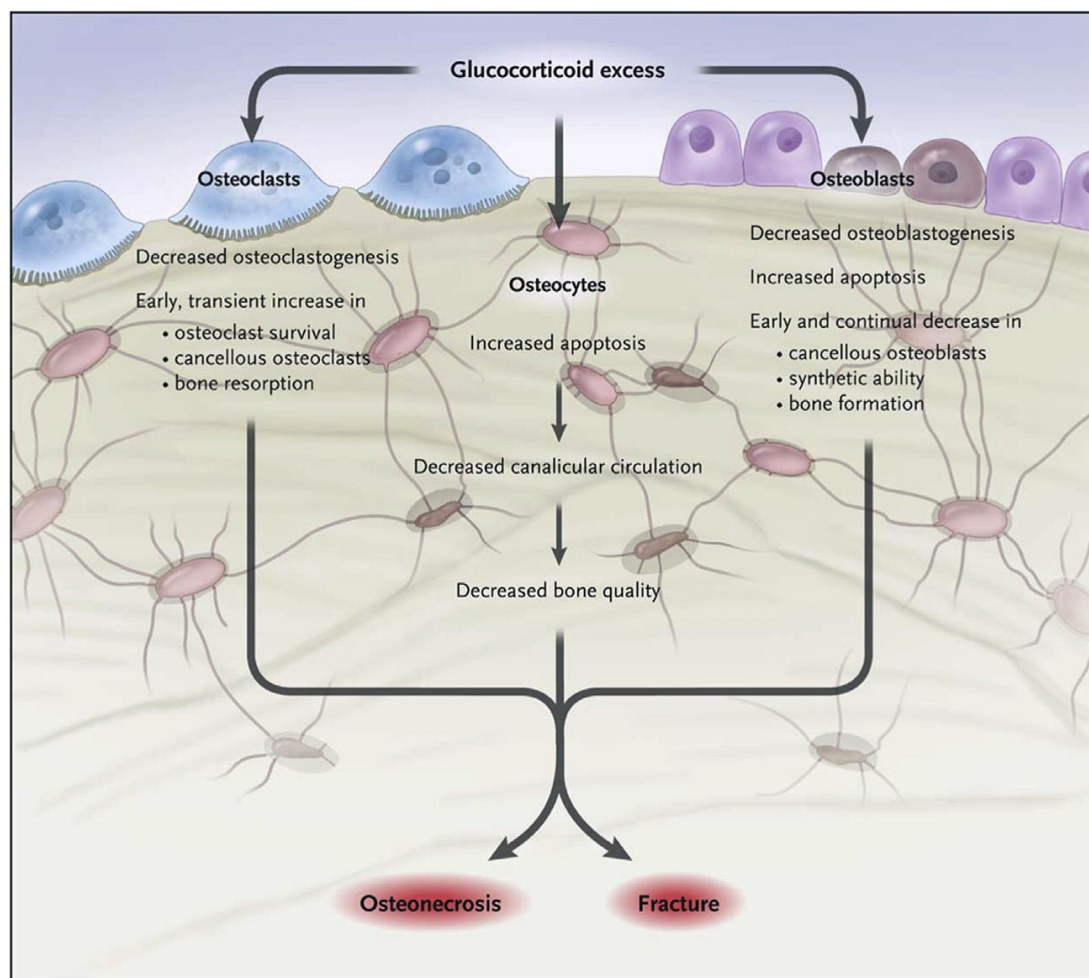


Figura 10. Efectes directes dels glucocorticoides en les cèl·lules òssies. Es mostren les alteracions esquelètiques produïdes com a resultat d'un excés de glucocorticoides que condueixen a osteoporosi i osteonecrosi. Les cèl·lules marrons encogides són osteoblasts i osteòcits apoptòtics. Els osteòcits apoptòtics alteren la xarxa osteocitària-lacunar-canalicular.

Extret de: Weinstein (2011).<sup>107</sup>

Per tant, els glucocorticoides afecten negativament la resistència òssia i la qualitat de l'os, degut a un augment de l'apoptosi dels osteoblasts i osteòcits i a una disminució de l'osteoblastogènesi, el que resulta en una formació òssia disminuïda i una alteració de la regulació de la remodelació òssia (fig. 10).<sup>107</sup> Alguns estudis han demostrat que la pèrdua de massa òssia provocada pels glucocorticoides és bifàsica. Després d'iniciar una teràpia amb glucocorticoides, hi ha una fase inicial molt ràpida el primer any amb pèrdues del 3-5 % per un augment transitori en la resorció òssia degut a una major supervivència dels osteoclasts i augment de l'osteoclastogènesi, seguit d'una fase més lenta, on la pèrdua de massa òssia és menor, del 0,5-1 % anual en teràpies continuades, per una disminució de l'osteoclastogènesi.<sup>115,116</sup> La combinació d'un augment de la resorció òssia, disminució de la formació òssia i interrupció de les vies reguladores explica, almenys, en part, les observacions d'una primera i ràpida pèrdua de DMO en pacients amb osteoporosi induïda per glucocorticoides i també per què les fractures per fragilitat es produeixen amb valors de DMO més alts que en els pacients amb osteoporosi no induïda per glucocorticoides.<sup>117</sup>

L'osteoporosi induïda per glucocorticoides és la segona causa d'osteoporosi després de la postmenopàusica i la primera causa d'osteoporosi secundària. Afecta habitualment el teixit ossi esponjós, i afavoreix especialment l'aparició de fractures vertebrals, en alguns casos, asimptomàtiques, durant els primers mesos de tractament, però també augmenta el risc de fractura de fèmur. La verdadera incidència d'osteoporosi induïda per glucocorticoides és desconeguda al ser dependent de diversos factors com la malaltia de base i la susceptibilitat individual. Les fractures poden ocórrer fins al 30-50% dels pacients que reben teràpia crònica amb glucocorticoides.<sup>20,118</sup>

La disminució de la massa òssia produïda per l'administració exògena de corticoides és directament proporcional a la dosi i a la durada del tractament.<sup>118</sup> Els corticoides en dosis tan baixes com 3-10 mg de prednisona s'han associat a un risc augmentat de fractures.<sup>117,119</sup> Es considera que, a partir de 7,5 mg de prednisona diària o dosis equivalents d'altres corticoides, es produeix una pèrdua significativa d'os,<sup>120</sup> tot i que, a partir de 5 mg al dia, s'afecta el remodelat ossi; amb dosis menors, també existeix un increment del risc de patir fractures,<sup>118,121</sup> probablement, per la influència dels efectes sistèmics, sobretot, a nivell muscular.

Encara que tots els pacients en tractament amb glucocorticoides estan en risc de pèrdua de massa òssia, les dones postmenopàusiques i els homes de més edat tenen un risc més alt quan les dosis són majors de 20 mg al dia de prednisolona o equivalent per via sistèmica.<sup>122</sup> El tractament amb 5 mg/dia de prednisona oral (o el seu equivalent per via sistèmica) durant més de 3 mesos es comporta com un factor predictiu del risc de fractura independent del valor de la DMO i de l'existència de fractures prèvies.<sup>109</sup>

El risc de fractura per glucocorticoides s'ha estudiat, fonamentalment, en grans cohorts confeccionades amb bases de dades administratives. En un estudi retrospectiu realitzat en el Regne Unit amb les dades del General Practice Research Database (GPRD) en el que es van identificar més de 240 000 pacients que prenen corticoides orals en dosis de 2,5 mg fins a més de 7,5 mg/dia de prednisolona, el RR de fractura vertebral i de fèmur estava augmentat de forma dependent de la dosi. El risc de fractura vertebral, però no de fèmur, estava augmentat inclús en dosis baixes (menys de 2,5 mg de prednisolona); en canvi, en dosis de entre 2,5 mg i 7,5 mg de prednisolona, estava augmentat el risc tant de fractura de fèmur com vertebral i, quan s'utilitzaven dosis de prednisolona majors de 7,5 mg/dia, el risc de fractura vertebral s'incrementava fins a cinc vegades. El risc de fractura apareix de manera ràpida i desapareix després de 3 mesos de suspendre el tractament.<sup>123</sup>

En una metanàlisi realitzada per Van Staa *et al.*<sup>118</sup> amb dades de 66 estudis observacionals (56 estudis transversals i 10 estudis longitudinals) que incloïa dades de l'estudi realitzat amb el GPRD va concloure que l'ús de corticoides augmenta el risc de fractura i que aquest risc està fortament relacionat amb la dosi diària i amb la dosi acumulada. No obstant, la dosi diària és més rellevant que la dosi acumulada, ja que el major risc de fractura és als primers 3-6 mesos i aquest risc disminueix després d'interrompre la teràpia. Sembla, per tant, que la dosi acumulada estaria més relacionada amb la disminució de la DMO i la dosi diària estaria més relacionada amb el risc de fractura.<sup>117,118,121</sup>

En un altre estudi de casos i controls (124 655 casos i 373 962 controls), també s'observa un increment del risc de fractura dependent de la dosi amb prednisona o prednisolona, que s'inicia amb dosis al voltant dels 6,7 mg/dia. El risc de fractura retorna als nivells basals de la població que no pren glucocorticoides al cap de més d'un any de

suspènre el tractament.<sup>124</sup> Cal destacar la sensibilitat de les vèrtebres als glucocorticoides; la prednisona en 10 mg/dia durant més de 90 dies produeix un increment de 17 vegades el risc de fractures vertebrals en comparació amb un increment de set vegades en el risc de fractures de fèmur.<sup>119</sup>

Els factors addicionals que independentment augmenten el risc de desenvolupar fractures induïdes per glucocorticoides inclouen la baixa superfície corporal, el tabac, la fractura de fèmur en els pares, més de tres begudes alcohòliques al dia, i l'ús d'esteroides intravenosos.<sup>125,126</sup>

L'administració local, sigui tòpica o inhalada, de dosis inferiors a 800 µg de beclometasona o budesonida no produeix afectació en el metabolisme ossi.<sup>127,128</sup> No obstant, s'ha descrit que el tractament continuat amb corticoides inhalats en dosis elevades (> 2000 µg/dia) podria associar-se a osteoporosi.<sup>88,111,112</sup>

S'han publicat algorismes de cribratge i prevenció d'osteoporosi en pacients tractats amb glucocorticoides en el Regne Unit i als Estats Units, tot i que persisteix la controvèrsia de quina dosi i durada de tractament amb glucocorticoides requereix que els pacients rebin profilaxi farmacològica.<sup>6</sup> No obstant, resulta paradoxal que, malgrat els medis disponibles per a diagnosticar i prevenir l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, menys del 14 % dels pacients, segons unes series,<sup>129</sup> i del 7 %, segons altres,<sup>130</sup> rebin algun tipus de tractament per evitar la pèrdua de DMO induïda per glucocorticoides.

#### *Vitamina A i retinoides sintètics*

S'ha descrit que la vitamina A en dosis elevades està associada a la fragilitat òssia i a un increment del risc de fractures. No obstant, el mecanisme pel qual la vitamina A afecta el metabolisme ossi no està clar. Sembla que pot augmentar la resorció òssia per un augment de la proliferació de progenitors d'osteoclasts i, per tant, un augment de l'activitat osteoclàstica i un descens de l'activitat osteoblàstica.<sup>131</sup>

La ingesta de més de 1,5 mg/dia de vitamina A comparada amb una ingesta per sota de 0,05 mg/dia s'associa a una reducció del 10 % en la DMO del coll femoral i del 14 % en la columna lumbar, amb un risc de fractura de fèmur del doble que a la població de

referència.<sup>132</sup> S'han descrit efectes similars amb un tractament perllongat amb etretinat, però no amb isotretinoïna.<sup>133</sup>

### *Hormones del tiroides*

Els nivells elevats de tiroxina secundaris a l'administració de levotiroxina sòdica, en dosis supressores de tirotropina (TSH), en malalts amb hipotiroïdisme, goll i carcinoma de tiroides, s'han associat a un augment de la resorció òssia, una disminució de la DMO i un increment del risc de fractures.<sup>134</sup> L'increment en el recanvi ossi és degut a una major activació dels osteoclasts i del RANKL, juntament amb un augment de citocines, com TNF i IL-6. Una concentració alta de TSH pot inhibir els osteoclasts per la disminució de RANKL, mentre que les concentracions baixes de TSH es creu que inhibeixen la formació d'os.<sup>135</sup>

L'impacte de l'hipotiroïdisme sobre l'esquelet depèn de l'edat i del sexe dels pacients, de la durada del tractament amb tiroxina i de la presència d'altres factors que predisposin a la pèrdua de massa òssia. La supressió de la secreció de TSH per si mateixa pot causar pèrdua de massa òssia, inclús en malalts amb nivells d'hormones tiroïdals normals, associant-se a una major prevalença de fractures vertebrals independent de l'edat i de la DMO.<sup>136</sup> En les dones postmenopàusiques, la supressió tiroïdal incrementa la pèrdua de massa òssia, augmentant el risc de fractures vertebrals i de fèmur de tres a quatre vegades més.<sup>88,137</sup> Dues metanàlisis han mostrat aquest descens en la DMO en dones postmenopàusiques en tractament amb hormones tiroïdals, però no en les premenopàusiques.<sup>134,138</sup>

### *Inhibidors de l'aromatasa*

Els inhibidors de l'aromatasa inhibeixen l'aromatització dels andrògens i la seva conversió a estrògens en teixits perifèrics i són emprats com a teràpia coadjuvant en malalties amb càncer de mama dependents d'estrogen.<sup>139</sup> Aquest efecte antiestrogènic produeix un augment de la resorció òssia, amb pèrdua d'os mesurable a nivell lumbar en els dos primers anys de tractament; a partir dels cinc anys, s'estima que la pèrdua de massa òssia és al voltant del 6 %.<sup>140</sup>

L'osteoporosi induïda per inhibidors de l'aromatasa sembla ser més prevalent en dones que comencen el tractament molt poc després de la menopausa, si bé, en acabar el tractament, s'observa una recuperació parcial de la DMO. El tractament amb letrozole o anastrozole pot augmentar fins a un 40 % el risc de fractures, però aquest efecte també s'ha observat amb altres inhibidors de l'aromatasa irreversibles com l'exemestà.<sup>88,139</sup>

Altres estudis<sup>141,142</sup> mostren que, en les dones que prenen anastrozole o tamoxifèn, sols o en combinació, la incidència de fractures va ser del 11 % front el 7,7 % (valor de significació o  $p < 0,001$ ), respectivament. Les pacients en tractament amb exemestà també van mostrar un risc de fractura augmentat (raó de contraris o *odds ratio*—OR— d'1,45; IC del 95 % de l'1,13 a l'1,87).

#### *Agonistes de la gonadorelina*

Els agonistes de la gonadorelina o agonistes GnRH (buserelina, leuprorelina, triptorelina, etc.) s'utilitzen, principalment, en el tractament de l'endometriosi i càncers hormonodepenents de pròstata i de mama.

En dones, els agonistes de la gonadorelina actuen suprimint la producció d'esteroides per l'ovari, amb una important conseqüència de pèrdua d'os trabecular (5-10 % en sis mesos), amb preservació de l'os cortical. En les pacients en tractament amb agonistes GnRH s'ha observat una disminució anual de la DMO del 6 %, no obstant, si el tractament no és a llarg termini, els agonistes GnRH no semblen augmentar el risc de fractures en dones sense osteopènia prèvia.<sup>44,88,143</sup>

En homes, els agonistes de la gonadorelina actuen reduint la testosterona plasmàtica i els nivells d'estradiol, la qual cosa augmenta la reducció de la DMO unes 5-10 vegades respecte de la població no tractada. Així, després de 12 mesos de tractament, s'estima que, en aquests malalts, la DMO disminueix entre el 2 i el 5 %, augmentant el risc relatiu de fractures vertebrals i de fèmur en un 40-50 %. El risc de fractures es correlaciona amb el grau de disminució de la DMO, l'edat del pacient i la durada del tractament.<sup>88,144</sup>



### *Anticonvulsius*

No es coneix amb precisió el mecanisme pel qual els anticonvulsius poden afectar el recanvi ossi. En el cas de la fenitoïna i el fenobarbital, l'efecte osteopenitzant sembla que es deu al fet que actuen com a inductors enzimàtics; en augmentar l'activitat hepàtica, acceleren el metabolisme de la vitamina D, disminuint l'absorció de calci i afavorint l'hiperparatiroidisme secundari.<sup>145</sup> No obstant, també s'ha observat una disminució de la DMO amb altres anticonvulsius com ara l'àcid valproic, que actua com inhibidor del sistema enzimàtic hepàtic, pel que, probablement, han d'existir altres mecanismes implicats que interfereixin amb la diferenciació dels osteoblasts.<sup>88,146,147</sup> A més, els anticonvulsius que no actuen com a inductors enzimàtics (per exemple, la lamotrigina) no s'han associat a una disminució de la DMO, però sí que s'ha descrit que poden arribar a duplicar el risc de fractures. No obstant, l'existència d'altres factors contributius (les caigudes i les contusions secundàries a les crisis, la presència de malalties de base de tipus neurològic que condicionen la necessitat del tractament anticonvulsiu, etc.) poden afavorir la pèrdua de massa òssia.<sup>88,146</sup>

Les fractures associades als anticonvulsius presenten majoritàriament una localització no vertebral i tendeixen a aparèixer en individus més joves, suggerint que l'epilèpsia per si mateixa pot contribuir a augmentar el risc de d'osteoporosi i fractures.<sup>88,146,147</sup> Una metanàlisi ha demostrat que el risc de fractura en pacients amb epilèpsia és de dues a sis vegades més alt que en la població general i que un 35 % de les fractures tenen relació amb les convulsions, si bé, en altres casos, les caigudes es van relacionar amb els efectes indesitjats dels anticonvulsius com ara la sedació, el vertigen o l'atàxia.<sup>148</sup>

Un estudi mostra que el risc de fractura està directament relacionat amb el temps d'exposició al fàrmac. Aquesta associació va ser més significativa a partir dels 12 anys d'utilització (OR de 4,15; IC del 95 % del 2,71 al 6,34). El risc era més alt en dones que en homes, però no hi havia cap diferència en relació a l'antiepilèptic utilitzat.<sup>149</sup>

### *Anticoagulants*

S'ha descrit que la utilització d'heparines i d'anticoagulants dicumarínics es pot associar a una disminució de la massa òssia.

L'heparina actua a nivell de l'os disminuint l'activitat dels osteoblasts, inhibint l'hidroxilació de la vitamina D i potenciant l'activitat osteoclàstica.<sup>150</sup> Quan s'utilitza durant llargs períodes de temps i/o en dosis plenes (15 000 UI/dia), s'associa a una disminució de la DMO i a una major prevalença de fractures vertebrals que en la població no exposada.<sup>150</sup>

Fins a un terç de les dones embarassades tractades amb heparina presenten una disminució significativa de la DMO, i s'han descrit incidències de fractures d'un 2,2-3,6 %. En les dones no embarassades, la incidència de fractures sembla més gran; així, el 15 % de les pacients presentarien fractures després de 3-6 mesos d'iniciar el tractament amb heparina. Les fractures per fragilitat semblen ser menys freqüents amb les heparines de baix pes molecular que amb l'heparina no fraccionada.<sup>88</sup>

Respecte als anticoagulants orals, no hi ha acord sobre el seu impacte en la DMO; el resultat de diversos estudis transversals i retrospectius és contradictori. S'ha proposat que actuarien impedit la carboxilació de l'osteocalcina i, per tant, la seva acumulació en la matriu extracel·lular, i aquest fet predisposaria una disminució de la DMO.<sup>151</sup> El tractament amb anticoagulants orals produeix un marcat descens dels nivells sèrics d'osteocalcina, fins pràcticament el 50 % dels seus valors previs, als pocs dies d'iniciar-se la teràpia.<sup>151-153</sup> Amb tot, no està suficientment aclarit si aquestes alteracions bioquímiques són directament relacionades amb alteracions a nivell de la massa òssia.<sup>153</sup> Alguns estudis transversals i retrospectius indiquen que la warfarina s'associa a reduccions en la DMO i increment de fractures,<sup>154,155</sup> però, en altres estudis observacionals, no s'ha trobat que la warfarina provoqui una disminució de la DMO.<sup>156-159</sup> Respecte a la incidència de fractura, un estudi retrospectiu mostra que una llarga exposició a la warfarina produeix un augment de risc de fractures vertebrals i costals,<sup>160</sup> mentre que, en estudis prospectius observacionals, s'aprecia un risc similar de fractura.<sup>158,159</sup> Per tant, l'evidència existent que aquests medicaments causin osteoporosi i fractures en la població general és insuficient.<sup>88</sup>

### *Immunosupressors*

La calcineurina fosfatasa exerceix un efecte estimulador de la formació òssia per part dels osteoblasts, pel que la inhibició produïda pels inhibidors de la calcineurina suprimiria la formació d'os.<sup>161</sup>

Encara que existeix força controvèrsia, estudis *in vivo* realitzats amb ciclosporina i tacrolimús mostren un increment substancial de la resorció òssia. El sirolimús sembla retardar el creixement, incrementar el remodelat ossi i afavorir a llarg termini l'aparició d'osteopènia. No obstant, l'everolimús actua inhibint directament la resorció òssia per part dels osteoclasts, pel que s'ha recomanat en malalts amb pèrdua de massa òssia que requereixen immunosupressió. No hi ha evidència que el micofenolat de mofetil tingui efectes rellevants sobre l'os.<sup>88,162</sup>

Adicionalment, s'ha proposat que altres factors com ara canvis en la producció de citocines de cèl·lules T, metabolisme alterat de la vitamina D o hiperparatiroidisme secundari poden contribuir als efectes adversos sobre l'os dels immunosupressors.<sup>88</sup> La ciclosporina A pot danyar el túbul proximal causant acidosi metabòlica, fosfatúria, hipercalciúria i, en casos greus, afectació del metabolisme ossi en forma d'osteomalàcia hipofosfatèmica. La ciclosporina A augmenta tant la resorció com la formació òssia, provocant una osteoporosi de recanvi elevat. A més, incrementa l'activitat 1-hidrolasa, augmentant els nivells de 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol o vitamina D<sub>3</sub>) de forma dependent de la dosi.<sup>163</sup>

El metotrexat és un antagonista de l'àcid fòlic que disminueix l'activitat osteoblàstica i pot reduir la massa òssia amb un augment en la resorció. Per això, s'ha descrit que dosis altes de metotrexat produeixen osteoporosi, reversible en suspendre el tractament, i s'ha associat a fractures localitzades, sobretot, en la tíbia distal. No obstant, com que les malalties de base de la població que rep metotrexat ja tenen un efecte negatiu sobre el balanç ossi, la interpretació del seu efecte real és complexa.<sup>164</sup>

Per D'altra banda, els pacients que reben immunosupressors sovint prenen o han pres dosis altes i prolongades de corticoides, que incrementarien l'efecte deleteri sobre l'os.

### *Diürètics de nansa*

Aquest grup de medicaments s'utilitza en el tractament de la hipertensió i de la insuficiència cardíaca congestiva; aquesta última ja s'associa per si mateixa a un risc incrementat de fractures per fragilitat. Els diürètics de nansa inhibeixen la reabsorció de sodi, de clorur i de calci, augmentant la seva excreció renal. L'hipercalciúria s'associa a un hiperparatiroidisme secundari, que incrementa la resorció de calci de l'os, amb la consegüent disminució de la DMO i incrementant el risc de fractures (habitualment, no vertebrals) en els homes i dones postmenopàusiques que reben tractament a llarg termini amb aquests diürètics.<sup>88,97,165</sup> Al contrari, els diürètics tiazídics i els estalviadors de potassi fan un efecte hipocalciúric, ja que faciliten la reabsorció de calci en el túbul distal.<sup>165,166</sup>

### *Antiretrovirals*

Els fàrmacs antiretrovirals afavoreixen la destrucció òssia ja que augmenten la formació d'osteoclasts i la resorció òssia, provocant una disminució de la DMO.

Encara que les dades sobre la incidència de fractures són limitades, s'ha descrit que el RR de fractures —vertebrals i no vertebrals— s'incrementa d'un 40 % en dones i d'un 70 % en homes amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH).<sup>88</sup> No obstant, hi ha certa controvèrsia al respecte, ja que, en aquests pacients, conflueixen múltiples factors que afecten l'estructura òssia i que augmenten la seva fragilitat. A més, aquests pacients estan tractats amb una combinació de fàrmacs, el que dificulta la identificació dels efectes individuals de cada fàrmac sobre l'os.

### *Inhibidors de la bomba de protons (IBP)*

L'any 2005, es va descriure que la supressió de la secreció àcida gàstrica produïda pels IBP podia disminuir l'absorció gastrointestinal de calci, i es va suggerir que podria, a llarg termini, incrementar la pèrdua de massa òssia i el risc de fractures.<sup>167</sup> El mecanisme més freqüentment utilitzat per explicar una relació causal entre l'increment del risc de fractures òssies i l'administració crònica d'IBP és que l'increment del pH produït pels IBP ocasiona una disminució de l'absorció de les sals insolubles de calci (carbonat càlcic) i una disminució dels nivells sèrics de calci ionitzat (hipocalcèmia). Aquest fet indueix

respostes compensatòries com ara l'hiperparatiroidisme secundari o l'augment dels nivells circulants de PTH en resposta a la hipocalcèmia. Aquesta elevació de la PTH activa la resorció òssia, la qual cosa ocasiona una pèrdua d'os, augmentant el risc de fractura.<sup>168-172</sup> No obstant, estudis posteriors amb una determinació més precisa de l'absorció de calci han mostrat que aquesta no sembla afectada per l'administració d'IBP durant períodes curts de temps.<sup>173,174</sup> Si bé és cert que els IBP frenen l'absorció dels suplementes de carbonat de calci, no tenen efecte sobre l'absorció d'altres sals ni sobre el calci dels aliments,<sup>175</sup> pel que s'han suggerit altres mecanismes d'acció com un efecte directe sobre la mineralització òssia, o bé que l'hipomagnesèmia associada a l'ús d'IBP donaria lloc a un hipoparatiroidisme, hipocalcèmia i, per tant, risc de fractura. No obstant, aquests mecanismes d'acció dels IBP sobre l'os encara no han estat adequadament investigats.<sup>175-177</sup>

Altres mecanismes que poden ajudar a explicar l'acció dels IBP sobre l'homeòstasi del calci és la depleció de vitamina B<sub>12</sub>, com s'ha demostrat en pacients majors de 65 anys que reben crònicament IBP.<sup>178,179</sup> La disminució dels nivells de vitamina B<sub>12</sub> s'associa a l'elevació dels nivells d'homocisteïna, que és un factor predictiu de fractures en pacients adults d'edat elevada.<sup>180,181</sup> El mecanisme pel qual l'homocisteïna augmenta el risc de fractures pot ser pel seu efecte deleteri sobre el creuament de les cadenes de col·lagen madur (*cross-link*) dels ossos; els IBP podrien elevar els seus nivells mitjançant la disminució en l'absorció de folats, riboflavina i vitamina B<sub>12</sub>.<sup>182</sup> Els IBP produeixen una disminució en els dipòsits de vitamina B<sub>12</sub>, encara que no s'ha demostrat que aquesta depleció sigui clínicament rellevant en els primers quatre anys de teràpia.<sup>183</sup> No obstant, l'efecte dels IBP sobre l'absorció de la vitamina B<sub>12</sub> s'ha de tenir en compte en poblacions com ara la d'ancians i aquelles que tenen dietes deficientes en cobalamina. A més, aquest dèficit de vitamina B<sub>12</sub> podria donar lloc a neuropatia perifèrica que augmentaria el risc de caigudes.<sup>184-186</sup>

Altres autors suggereixen que els IBP poden induir hipergastrinèmia, i això podria ocasionar hiperplàsia / hipertrofia paratiroidea, amb augment de la secreció de PTH que activa la resorció òssia, amb la conseqüent reducció de la DMO i increment del risc de fractures.<sup>170,187</sup>

També s'ha suggerit, en relació al propi mecanisme d'acció dels IBP, que la inhibició irreversible específica de l'enzim ATPasa (adenosintrifosfatasa)  $H^+/K^+$ , és depenent de la dosi i afecta tant a la secreció àcida basal com a l'estimulada pels aliments. Teòricament, la concentració d'IBP pot ser alta en altres compartiments àcids com la matriu òssia adjacent als osteoclasts, que també té una ATPasa  $H^+/K^+$ , diferent a la de la bomba gàstrica. La seva acció permet la resorció òssia, ja que possibilita l'acidificació de la unitat de resorció, imprescindible per a la solubilització dels cristalls d'apatita. Aquesta ATPasa  $H^+/K^+$  podria ser inhibida pels IBP, la qual cosa es traduiria en una alteració de la microarquitectura trabecular i de la remodelació òssia. Malgrat aquesta alteració condicional, al menys, inicialment, un augment de la mineralització i de la densitat òssia, tot i que també una reducció de l'activitat osteoclàstica, si es manté en el temps, podria associar-se a un bloqueig de l'activitat osteoblàstica, amb el que la possibilitat de reparació de microfractures i defectes en la microarquitectura òssia estaria inhibida i, per tant, el risc de fractura estaria augmentat.<sup>188-190</sup>

El risc de fractures associat a l'exposició a IBP s'ha observat en diferents estudis observacionals de casos i controls i de cohorts. Un dels primers estudis publicats és un estudi de casos i controls, realitzat l'any 2005, amb una base de dades danesa, en el que l'ús d'IBP es va associar a un increment del risc de fractura de fèmur d'un 45 % i d'un 18 % del risc de qualsevol fractura. No s'hi va observar relació amb la durada de l'exposició ni amb la dosi.<sup>169</sup> Un altre estudi de casos i controls niat publicat al mateix any, utilitzant la base de dades del Regne Unit *General Practice Research Database* (GPRD), va mostrar que l'ús perllongat d'IBP, sobretot, en dosis altes, podia augmentar el risc de fractura de fèmur. Es van incloure 13 556 casos de fractura de fèmur i 135 386 controls sense fractura. La taxa d'incidència de fractura de fèmur va ser de 4 per 1000 persones i any entre els tractats amb IBP durant més d'un any i d'1,8 per 1000 persones i any entre els no tractats. Quan es van tenir en compte potencials factors de confusió com ara els factors de risc de caigudes, la comorbiditat, l'exposició a altres medicaments i els factors demogràfics, el risc de fractura de fèmur va ser superior en els malalts tractats amb IBP durant més d'un any (OR d'1,4; IC del 95 % de l'1,3 a l'1,6;  $p < 0,001$ ). El risc augmentava amb la durada del tractament fins un 59 % als quatre anys.<sup>168</sup> L'any 2008, es va fer un nou estudi de casos i controls utilitzant la mateixa base de dades

(GPRD), però restringint la població d'estudi a pacients que no tinguessin factors de risc majors ( $RR < 2$ ) que augmentessin el risc de fractura de fèmur. Aquest estudi no va confirmar que els IBP augmentessin el risc de fractura de fèmur de forma independent en pacients sense altres factors de risc.<sup>191</sup>

També a l'any 2008, en un estudi realitzat als Estats Units de dues cohorts amb més de cinc anys de seguiment, es va trobar un increment del 34 % del risc de fractura no vertebral en dones usuàries d'IBP, però, en homes, només es va observar un augment del risc de fractura no vertebral del 49 % entre aquells que no prenién suplementes de calci. Ni en els homes ni en les dones, es va observar un increment de risc de fractura de fèmur.<sup>192</sup>

Un estudi realitzat a Canadà amb una base de dades poblacional, va analitzar 15 792 casos de qualsevol fractura presumptament osteoporòtica (vertebral, canell o fèmur) i gairebé 50 000 controls sense fractura, i no es va trobar cap associació significativa entre el risc global de fractura per osteoporosi i l'exposició a IBP durant sis anys o menys. No obstant, quan l'exposició va superar els set anys, sí que es va trobar una associació significativa amb el risc global de fractura (OR ajustada d'1,9; IC del 95 % de l'1,2 al 3,2;  $p = 0,011$ ). Quan es va estratificar per tipus de fractura, l'associació entre el risc de fractura de fèmur i l'exposició a IBP durant més de cinc anys també va ser significativa (OR ajustada d'1,6; IC del 95 % de l'1,0 al 2,6;  $p = 0,04$ ) i amb un risc més gran després de set o més anys d'exposició (OR de 4,6; IC del 95 % de l'1,7 al 12,3;  $p = 0,002$ ).<sup>170</sup> No obstant, en els diferents estudis, les dades sobre aquest risc de fractura i la seva relació causal amb IBP no són uniformes. No hi ha una explicació clara per la discrepància entre el temps d'exposició a IBP i el risc de fractura: d'un any en l'estudi de Yang *et al.*<sup>168</sup> i de set anys en el de Targowik *et al.*<sup>170</sup>

Altres estudis confirmen l'increment de risc associat al temps d'exposició.<sup>193,194</sup> En canvi, l'estudi *The Women's Health Initiative*, amb més d'un milió de persones per any de seguiment, no es va trobar cap associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractura de fèmur; només una modesta associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractura vertebral, braç i canell, així com del total de fractures; tampoc entre la durada de l'exposició a IBP i el risc de fractura.<sup>195</sup> En un altre estudi de casos i controls realitzat als Estats Units, també

es va trobar que el risc de fractura associada a l'ús d'IBP només va ser significatiu en presència d'un altre factor de risc.<sup>193</sup>

Aquestes troballes suggereixen que els factors residuals de confusió poden ser, almenys, en part, responsables de les estimacions d'un increment de risc en els estudis anteriors. Una altra forma d'interpretar aquestes dades és que els IBP augmenten el risc de patir una fractura en pacients amb alt risc de fractura, però no en aquells amb un risc mitjà. Tanmateix, un estudi publicat l'any 2010 per Targownik *et al.*<sup>190</sup> contradiu la teoria que la disminució de l'absorció de calci sigui la responsable de l'augment de risc de fractures, ja que no troba relació entre el tractament amb IBP i l'osteoporosi o pèrdua de DMO. Aquest estudi recolzaria la teoria que els factors de confusió són els responsables de l'increment de risc de fractura, però també deixa oberta la possibilitat que els IBP indueixin altres canvis en la microestructura de l'os que podrien incrementar el risc de fractura.

En una metanàlisi d'estudis observacionals i de cohorts publicada l'any 2011, el risc de fractura de fèmur augmenta modestament entre els usuaris d'IBP (RR d'1,30; IC del 95 % de l'1,19 a l'1,43). Aquests resultats van ser similars en homes i dones i després de l'estratificació de la durada del tractament.<sup>177</sup>

En un altra metaanàlisi publicada al mateix any, els resultats d'increment de risc de fractura de fèmur van ser molt semblants (OR d'1,31; IC del 95 % de l'1,11 a l'1,54), i el risc augmenta amb l'ús a llarg termini (> 1 any) (OR d'1,34; IC del 95 % de l'1,09 a l'1,66).<sup>197</sup>

També en una metanàlisi de 10 estudis observacionals (quatre estudis de cohorts i sis estudis de casos i controls), es va trobar una modesta associació entre l'ús d'IBP i l'augment del risc de fractures de fèmur i vertebrals (OR d'1,25; IC del 95 % de l'1,1 a l'1,4). En estratificar per la durada de l'exposició, les durades curtes de tractament < 1 any mostren un increment de risc de fractura (OR d'1,24; IC del 95 % de l'1,19 a l'1,28), mentre que l'ús perllongat (3-10 anys) no va observar cap increment de risc (OR d'1,3; IC del 95 % de l'0,98 a l'1,70).<sup>198</sup>



En una metaanàlisi de 12 estudis observacionals, l'associació entre el risc de fractures i l'exposició a IBP és més consistent per a les fractures vertebrals, mentre que hi ha una important heterogeneïtat en la magnitud del risc d'altres fractures.<sup>199</sup>

Posteriorment, s'ha publicat un estudi de cohorts prospectiu<sup>194</sup> que conclou que l'ús regular d'IBP, al menys, durant dos anys, s'associa a un augment del risc de fractura de fèmur en dones postmenopàusiques (quocient de riscos instantanis o *hazard risk* —HR— d'1,36; IC del 95 % de l'1,13 a l'1,63). Altres estudis observacionals publicats més recentment també mostren resultats contradictoris; així, en un estudi de casos i controls fet a Catalunya,<sup>200</sup> no es mostra cap increment de risc de fractura amb l'ús d'IBP. En un estudi realitzat amb una base de dades anglesa, el risc de fractura és molt modest (OR d'1,09; IC del 95 % de l'1,01 a l'1,17),<sup>201</sup> però, en altres estudis, sí que s'observa un increment de risc de fractura amb l'ús d'IBP.<sup>202-204</sup>

Una recent metaanàlisi de 15 estudis observacionals també observa un increment del risc de fractura de fèmur associat a exposicions a IBP (OR d'1,22; IC del 95 % de l'1,13 a l'1,30).<sup>205</sup>

Tanmateix, tots aquests resultats han de ser interpretats amb precaució, a causa de la significació estadística i l'heterogeneïtat clínica entre els estudis i la incapacitat inherent dels estudis epidemiològics observacionals per aclarir si l'associació observada és una relació causal o el resultat de factors de confusió no mesurats.<sup>198</sup>

En altres estudis publicats,<sup>110,190,203</sup> l'ús d'IBP no sembla associar-se ni a la pèrdua accelerada de la DMO ni al desenvolupament d'osteoporosi, no trobant-se una relació causal ni un mecanisme plausible per a l'associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractura de fèmur. D'altra banda, no sembla que la interrupció del tractament amb IBP disminueixi aquest risc,<sup>206</sup> tot i que, en algun estudi, el risc va disminuir després de tres a cinc anys de suspendre el tractament.<sup>193</sup>

Tenint en compte aquestes dades, sembla possible que hi hagi una petita associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractura, que és de fet biològicament plausible, però queda per veure si aquesta associació és clínicament significativa, ja que probablement el risc és relativament baix. No obstant, malgrat l'increment de risc sigui petit, l'elevada prevalença d'ús d'aquests fàrmacs fa que qualsevol increment sigui rellevant a nivell

poblacional. Tot i que els estudis tenien limitacions metodològiques, al maig de l'any 2010, la Food and Drug Administration (FDA) va anunciar un canvi en la informació requerida en l'etiquetatge dels IBP per indicar un possible risc de fractura amb aquests fàrmacs.<sup>196</sup>

#### *Inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS)*

S'han identificat receptors i sistemes de transport de serotonina (5-HT) en els osteoclasts, osteoblasts i en els osteòcits, suggerint que la serotonina pot ser un agent regulador important en l'os i que estimula la proliferació de cèl·lules precursors d'osteoblasts *in vitro*.<sup>207-209</sup> Aquests fets confereixen plausibilitat biològica a la hipòtesi que els fàrmacs que bloquegen el transport de serotonina (ISRS) redueixen significativament la DMO. S'han observat disminucions anuals de DMO del 0,82 % en les usuàries de ISRS, comparat amb el 0,47 % per any en les no usuàries ( $p < 0,001$ ); també s'han observat disminucions d'un 0,47 % en les usuàries d'antidepressius tricíclics, però no significatives ( $p = 0,99$ ), i en ambdós casos, s'ha observat un increment en el risc de fractures.<sup>91,210,211</sup>

El grau d'afinitat dels ISRS pels sistemes de transport de la serotonina sembla tenir relació amb l'increment del risc de fractures.<sup>212</sup> De fet, en persones més grans de 50 anys i en dones postmenopàusiques, el tractament amb ISRS s'associa a una pèrdua de massa òssia i una incidència dues vegades més gran de fractures no vertebrals.<sup>88,213</sup>

No obstant, també s'ha descrit que la depressió per si mateixa pot augmentar el risc de caigudes i de fractures,<sup>214,215</sup> i aquesta possible confusió esdevé el major problema a l'hora d'estudiar la relació entre el tractament amb ISRS i la DMO o el risc de fractura.<sup>216</sup> Per exemple, les persones amb depressió greu tenen factors de risc addicionals per tenir una DMO baixa, en comparació amb les que no tenen depressió, i solen fer menys exercici i tenir hàbits alimentaris menys saludables, el que podria conduir a una menor ingesta de calci i vitamina D i pèrdua de pes. També poden tenir menys exposició al sol, que resulta en nivells més baixos de vitamina D, o tenir una major taxa de consum de tabac i alcohol; aquests dos últims són coneguts factors independents del risc de caigudes i fractures<sup>217</sup> (fig. 11).

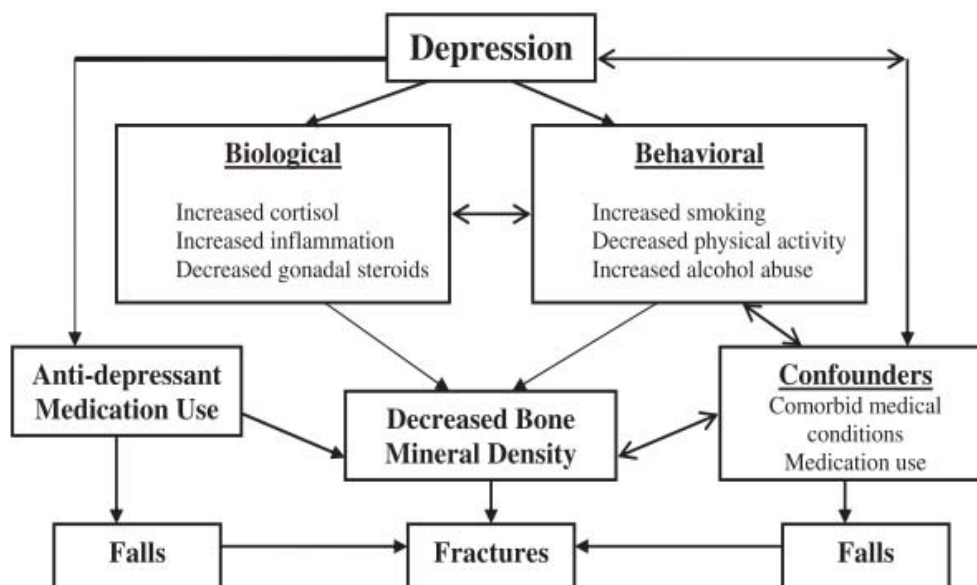


Figura 11. Vies que relacionen la depressió amb la densitat mineral òssia baixa i les fractures.  
Extret de: Chen et al. (2012).<sup>218</sup>

Diversos estudis observacionals poblacionals realitzats amb bases de dades administratives han suggerit que l'ús d'aquests antidepressius augmenta el risc de fractures per fragilitat. En alguns estudis, el risc de fractures era semblant entre els usuaris d'ISRS i els d'antidepressius tricíclics.<sup>91,92,146,219,220</sup>

Un estudi de cohorts prospectiu, amb més de 5000 adults de més de 50 anys seguits fins a cinc anys, per estimar el risc de fractures per fragilitat, va mostrar un increment de risc del doble entre els usuaris d'ISRS. A més, l'ús d'aquests antidepressius també es va associar a un augment del risc de caigudes i a una menor DMO mesurada a nivell del fèmur.<sup>213</sup>

Un estudi holandès de casos i controls va mostrar un augment del risc de fractura de fèmur amb l'ús dels ISRS (OR ajustada de 2,35; IC del 95 % de l'1,94 al 2,84) i dels antidepressius tricíclics (OR ajustada d'1,76; IC del 95 % de l'1,45 al 2,15). El risc de fractura de fèmur es va reduir ràpidament després de la interrupció de l'ús d'ISRS.<sup>221</sup>

En un estudi de cohorts en pacients de més de 65 anys en tractament antidepressiu, es va descriure també un increment del risc de fractures amb ISRS, amb un HR ajustat d' 1,58 (IC del 95 % de l'1,48 a l'1,68).<sup>222</sup>

No obstant, cal la confirmació d'aquestes dades en posteriors estudis, ja que hi ha nombrosos factors de confusió, entre ells, que la depressió per si mateixa també pot incrementar el risc de caigudes i fractures, ja que s'ha associat a efectes adversos sobre l'esquelet pels seus efectes sobre l'eix hipotalàmic-pituïtària-suprarenal i també sobre les citocines proinflamatòries.<sup>111</sup> D'altra banda, en alguns estudis, els efectes de la depressió sobre l'os són estadísticament inconsistents.<sup>223</sup>

L'increment del risc de fractura també es podria explicar pels efectes cardiovasculars d'aquests fàrmacs com són el síncope i la hipotensió ortostàtica, que incrementen el risc de caigudes,<sup>92</sup> però la probabilitat d'aquest efecte és menor amb els ISRS que amb els antidepressius tricíclics.<sup>224</sup> Probablement, l'explicació més plausible és l'efecte de la serotonina, que pot afectar directament el metabolisme de l'os, causant una pèrdua excessiva d'os,<sup>207,208,212</sup> amb un descens de la DMO.<sup>91,213,225</sup> Alguns estudis han mostrat un major risc de fractures amb els ISRS que amb el antidepressiu tricíclic,<sup>169,220</sup> degut, precisament, a aquest efecte sobre l'os, a més de l'increment del risc de caigudes. Una metanàlisi mostra també un increment del risc de fractures amb l'ús d'ISRS independent de la DMO i de la depressió.<sup>226</sup>

#### *Tiazolidinediones o glitazones*

Els pacients diabètics tenen un major risc de fractures a causa, principalment, no només de factors extraesquelètics, com les hipoglucèmies o la neuropatia que augmenten la propensió a caure, sinó també de l'alteració de la qualitat de l'os, el que redueix la resistència òssia. En les persones amb diabetis, la deficiència d'insulina i la hiperglucèmia sembla que tenen un paper determinant en l'alteració de la formació d'os per acumulació del producte final de la glicosilació avançada (AGE, de l'anglès: *advanced glycation end product*) o desequilibri de l'eix AGE/RAGE (receptors per AGE), que influeixen directament en l'activitat dels osteoblasts. D'altra banda, la hiperglucèmia i l'estrès oxidatiu són capaços d'influir negativament en la producció d'osteocalcina i de les vies de senyalització Wnt, amb un desequilibri de l'activitat dels osteoblasts/osteoclasts que condueixen a la reducció de la qualitat de l'os com a efecte global. A més, altres factors com ara factors de creixement d'insulina i alteracions de les vies regulades pels receptors  $\gamma$ -proliferador de peroxisoma activats semblen tenir un

paper important en la fisiopatologia de l'osteoporosi en la diabetis. Encara que hi ha dades contradictòries en la literatura mèdica, un control glucèmic adequat amb tractament hipoglucemiant pot ser un element important en la prevenció d'alteracions del teixit ossi en la diabetis tant de tipus 1 com de tipus 2. No obstant, amb la utilització de les tiazolidinediones, especialment, en les dones de més edat, l'efecte negatiu directe sobre l'os podria superar l'efecte positiu del control de la glucèmia.<sup>227</sup>

Així doncs, diversos estudis han posat de manifest l'existència d'un major risc de fractures no vertebrals per fragilitat en malalts diabètics, independentment de l'edat, de l'IMC i de la DMO del pacient. Aquest fet podria estar relacionat amb certes complicacions de la diabetis que augmenten el risc de caigudes i, eventualment, amb la utilització de glitazones (rosiglitazona —retirada del mercat— i pioglitazona), amb les que s'observa un major risc de fractures distals dels membres superiors i inferiors.<sup>210</sup>

Les glitazones són fàrmacs agonistes del receptor PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) que regulen l'expressió de diversos gens implicats en el metabolisme de la glucosa i els lípids, produint un augment de la sensibilitat a la insulina. El mecanisme pel qual produeixen un increment de risc de fractura és desconegut. S'ha suggerit que l'activació del PPAR gamma induiria a nivell cel·lular una inhibició dels senyals estimulants de l'anabolisme ossi, que conduiria a una reducció de l'osteogènesi i, en conseqüència, a una osteopènia.<sup>228</sup> També s'ha proposat que aquests fàrmacs poden augmentar el risc de fractures, augmentant l'adipositat del moll de l'os, disminuint l'activitat dels osteoblasts o disminuint l'activitat de l'aromatasa, processos tots ells que poden augmentar la resorció òssia. A més, s'ha descrit que tenen un efecte negatiu sobre els marcadors de formació òssia (fosfatases alcalines i PTH) i que poden promoure la diferenciació dels osteoclasts i la resorció òssia.<sup>210</sup>

Els assajos ADOPT<sup>229</sup> i PROactive<sup>230</sup> van evidenciar un major risc de fractures en dones tractades amb glitazones. Es van registrar increments de la incidència de fractures òssies distals (de braç, mà i peu) amb rosiglitazona (9,3 %) i pioglitazona (5,1 %) en comparació amb els grups de control (4,27 % i 2,5 %, respectivament). Diversos estudis observacionals també han mostrat que el tractament amb glitazones durant un any o més pot augmentar el risc de fractures, teòricament a causa que poden reduir la formació d'osteoblasts i afavorir la diferenciació d'osteoclasts i, amb això, la resorció

òssia.<sup>136,231,232</sup> Les fractures més freqüents descrites són de fèmur i de canell, independent de l'edat i el sexe, i augmenten en relació a la dosi i a la durada del tractament amb glitazones.<sup>233</sup>

Una metanàlisi en pacients amb diabetis de tipus 2 que inclou 10 assajos clínics amb 13 715 pacients i dos estudis observacionals amb 31 679 pacients més va analitzar el risc de fractures o canvis en la DMO. Es van calcular les OR per a les fractures i les mitjanes ponderades de la DMO. Es va observar que, amb l'ús de rosiglitazona i pioglitazona, hi havia una disminució de la DMO i un increment global del risc de fractures (OR d'1,45; IC del 95 % de l'1,18 a l'1,79;  $p < 0,001$ ). Aquest augment significatiu del risc de fractures semblava estar produït només a expenses d'un marcat increment del risc en les dones (OR de 2,23; IC del 95 % de l'1,65 al 3,01;  $p < 0,001$ ), però no en els homes (OR d' 1,00; IC del 95 % del 0,73 a l'1,39;  $p = 0,98$ ). Els dos estudis observacionals també van mostrar un augment del risc de fractures associades a cadascun dels dos fàrmacs i que la DMO en dones exposades a glitazones es va reduir de manera significativa en la columna lumbar i el fèmur.<sup>210</sup>

### *Bisfosfonats*

Malgrat que els bisfosfonats són els medicaments més utilitzats pel tractament de l'osteoporosi, en els últims anys, s'ha relacionat la seva utilització a llarg termini a un augment del risc de fractures atípiques de baixa energia o per estrès de la diàfisi del fèmur o subtrocanteriana, amb un patró radiològic específic d'hipertròfia cortical, habitualment, en dones d'edat avançada tractades durant molts anys amb àcid alendrònic per l'osteoporosi.<sup>99,234,235</sup>

Aquest tipus de fractures, que tenen unes característiques clíniques i radiològiques diferents, es produeixen a la regió subtrocanteriana lateral o diafisial del fèmur, són típicament transversals o lleugerament obliqües, i es caracteritzen radiològicament per l'engruiximent difús del còrtex femoral. Presenten dolor i poden ser bilaterals en alguns casos. Semblen una possible manifestació clínica d'un "os congelat" a causa de la supressió del recanvi ossi i de la reducció de la resistència òssia.<sup>236,237</sup>

Els bisfosfonats indueixen l'apoptosi dels osteoclasts i inhibeixen la resorció òssia. No obstant, durant el procés de remodelat ossi, la formació de l'os produïda pels

osteoblasts és induïda pels osteoclasts, pel que la inhibició de la resorció també produeix un descens en l'activitat formadora de l'os. La major densitat òssia observada després del tractament amb bisfosfonats es pot traduir en una major debilitat de l'os degut a l'augment del seu contingut mineral. Un os més dens no és sinònim de més resistència, sinó que, fins i tot, pot ser-ho de més fragilitat. A més, aquests fàrmacs debiliten l'estructura del col·lagen i produeixen una acumulació de petit dany en l'estructura òssia.<sup>238,239</sup>

Existeix controvèrsia en si aquestes fractures constitueixen o no un efecte advers dels bisfosfonats, o si es tracta d'una complicació a llarg termini de la pròpia osteoporosi.<sup>100</sup> No obstant, les fractures atípiques presenten un patró radiològic característic i s'ha proposat, respecte al seu mecanisme fisiopatològic, que una petita subpoblació de pacients en tractament amb bisfosfonats presentaria una excessiva supressió del remodelat ossi, donant lloc a un os fràgil i trencadís, malgrat un augment de la DMO.<sup>98</sup>

Els resultats d'un estudi on es van examinar 51 mostres de biòpsia de dones postmenopàusiques tractades amb alendronat durant tres anys va mostrar que el tractament prolongat amb alendronat s'associa a un augment, proporcional a la dosi acumulada, del nombre d'osteoclasts, entre els que hi ha osteoclasts diferenciats gegants, hipernucleats i amb apoptosi retardada. No obstant, no es descriuen les implicacions clíniques d'aquesta troballa.<sup>240</sup>

L'any 2005, es van descriure els primers casos de fractura espontània de fèmur amb retard de la resolució en nou pacients tractats amb alendronat entre tres i vuit anys.<sup>241</sup> Des d'aleshores, s'han publicat més d'un centenar de casos semblants,<sup>234,235,242-249</sup> la majoria en dones d'edat avançada tractades durant diversos anys amb alendronat per una osteoporosi o una osteopènia, i consistents en fractures de la diàfisi proximal de fèmur o subtrocantèria. Són fractures que varen aparèixer de forma espontània o després d'un traumatisme mínim, en ocasions bilaterals i sovint precedides per dolor en la zona afectada. Les fractures tenen un patró radiològic típic de fractura horitzontal del fèmur amb hipertròfia de la diàfisi cortical, i ocorren de forma independent dels valors de DMO. En nombrosos casos, tenen una lenta resolució, requerint, generalment, cirurgia.<sup>242-244,246,248,249</sup>

L'any 2008, es va realitzar un estudi de cohorts retrospectiu, en població danesa, en el que van seguir l'evolució durant vuit anys de 5187 dones en tractament amb alendronat comparat amb 10 374 dones sense tractament. Les dones que prenen alendronat tenien una incidència de fractura de fèmur de 18,23 per 1000 dones i any front a 11,86 per 1000 dones i any que no el prenen. Un 7 % de les pacients amb fractures atípiques de fèmur (diafisàries o subtrocanterianes) havien pres alendronat, el mateix percentatge que per les fractures típiques. El HR de fractura diafisària o subtrocanteriana de les pacients exposades a alendronat va ser d'1,46 (IC del 95 % del 0,91 al 2,35;  $p = 0,12$ ), en comparació amb un HR d'1,45 (IC del 95 % de l'1,21 a l'1,74;  $p < 0,001$ ) per la fractura de fèmur no atípica, després d'ajustar per comorbiditat i consum de medicaments. Per tant, es va concloure que el risc de patir una fractura de fèmur atípica en les malaltes tractades amb alendronat és el mateix que en les malaltes no exposades a alendronat.<sup>250</sup>

Per contra, en un estudi de casos i controls realitzat a l'any 2009, es va observar una proporció significativament major de fractures de diàfisi/subtrocanterianes, amb el patró radiològic característic, que de fractures de coll femoral/intertrocanterianes entre les pacients amb tractament amb bisfosfonats a llarg termini (OR de 4,44; IC del 95 % de l'1,77 al 11,35;  $p = 0,002$ ). Aquest patró radiològic va mostrar una forta associació amb l'exposició prèvia a bisfosfonats (OR de 15,33; IC del 95 % del 3,06 al 76,9;  $p < 0,001$ ).<sup>251</sup>

Una anàlisi conjunta dels resultats de diversos estudis realitzats amb alendronat o zolendronat no va trobar un increment significatiu del risc de fractures atípiques fins i tot en dones tractades amb bisfosfonats més de 10 anys.<sup>252</sup>

Recentment, l'associació entre aquest tipus de fractures i els bisfosfonats ha estat qüestionada, i s'ha suggerit que fossin un subtipus poc freqüent de fractura osteoporòtica de fèmur o una manifestació d'una rara malaltia metabòlica òssia (hipofosfatàsia de l'adult) amb l'exposició coincident amb bisfosfonats.<sup>250,253</sup>

En un estudi de casos i controls niat de base poblacional, realitzat a Suècia, el risc relatiu de fractura atípica en els usuaris de bisfosfonats va ser d'un RR de 47,3 (IC del 95 % del 25,6 al 87,3). L'augment en el risc absolut de patir una fractura atípica va ser de cinc casos per cada 10 000 pacients i any (IC del 95 % del 4 al 7). Un 78 % dels casos i un



10 % dels controls havien rebut bisfosfonats, el que correspon a una OR ajustada de 33,3 (IC del 95 % del 14,3 al 77,8). El risc era independent de la coexistència d'altres condicions i de l'ús concomitant d'altres fàrmacs amb efectes coneguts sobre l'os. La durada del tractament va influir en el risc (OR d'1,3; IC del 95 % de l'1,1 a l'1,6) per cada 100 dosis diàries. Després de la retirada del fàrmac, el risc va disminuir en un 70 % per any des de l'últim ús (OR de 0,28; IC del 95 % del 0,21 al 0,38). L'estudi demostra que, malgrat l'alta prevalença d'ús de bisfosfonats, el risc absolut de patir una fractura atípica és petit (risc absolut de 0,0005 per a una exposició durant els tres anys previs).<sup>254</sup>

També en un altre estudi de casos i controls realitzat al Canadà, les dones tractades amb bisfosfonats durant cinc o més anys comparat amb les dones tractades amb bisfosfonats menys de 100 dies van mostrar un major risc de fractura atípica de fèmur (OR ajustada de 2,74; IC del 95 % de l'1,25 al 6,02) i un menor risc de fractures típiques (OR ajustada de 0,76; IC del 95 % del 0,63 al 0,93). Entre les 52 595 dones tractades amb bisfosfonats durant al menys cinc anys, el risc absolut de presentar una fractura atípica va ser baix (del 0,13 % durant l'any següent i del 0,22 % en els dos anys següents).<sup>255</sup>

Recentment, un estudi de casos i controls niat realitzat al nostre país ha avaluat l'ús de bisfosfonats i el risc de fractures atípiques de fèmur entre les dones de 65 o més anys de la població espanyola amb la base de dades BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) i ha mostrat que l'ús de bisfosfonats s'associa a un major risc de fractures diafisials o subtrocanterianes (OR de 4,30; IC del 95 % de l'1,55 al 11,9), i amb un risc més elevat en les dones que prenen bisfosfonats més de tres anys (OR de 9,46; IC del 95 % del 2,17 al 41,3).<sup>256</sup> Aquests mateixos autors han realitzat un altre estudi de casos i controls niat per avaluar el risc de fractura osteoporòtica de fèmur (típica i atípica) en dones de 65 o més anys de la mateixa base de dades BIFAP i observen que els bisfosfonats no disminueixen el risc de fractura en les dones que en prenen comparat amb les que no en prenen (OR d'1,09; IC del 95 % del 0,94 a l'1,27), però sí que observen un increment de risc en dones exposades a bisfosfonats durant tres o més anys (OR d'1,32; IC del 95 % de l'1,05 a l'1,65).<sup>257</sup>

L'American Society for Bone and Mineral Research va realitzar una revisió sistemàtica incloent els casos clínics publicats de fractures atípiques secundàries a l'administració

perllongada de bisfosfonats, conclouent que no es coneix la verdadera incidència de fractures femorals atípiques i la seva associació a bisfosfonats i/o altres condicions caracteritzades pel recanvi ossi baix, i que cal conèixer la veritable incidència d'aquestes fractures en la població general, tant per pacients sense osteoporosi exposats als bisfosfonats com en pacients amb osteoporosi, exposats i no exposats als bisfosfonats i a altres fàrmacs utilitzats per tractar l'osteoporosi, i també l'exposició a medicaments concomitants i les comorbiditats de la població. En absència d'aquestes dades, es considera que hi ha risc de malinterpretar una associació entre el tractament amb bisfosfonats i les fractures atípiques. No obstant, les fractures atípiques semblen ser més freqüents en pacients que han estat exposats a bisfosfonats més de tres anys (la mitjana del tractament és de set anys). Amb tot, aquestes fractures són poc freqüents, sobretot, en el context dels milions de pacients que han pres bisfosfonats i també en comparació amb les fractures típiques de coll del fèmur i les fractures pertrocanterianes.<sup>258</sup>

En definitiva, de moment, no s'ha pogut demostrar una relació causa-efecte convincent entre l'increment de fractures i la teràpia amb bisfosfonats, ja que encara queden alguns interrogants, en part, perquè, en molts dels casos publicats, la cronologia no queda clara. Són fractures que es presenten en pacients amb un baix remodelat ossi, però no se sap si aquest baix remodelat ja el tenien abans d'iniciar la teràpia amb bisfosfonats.

### ***Importància relativa dels diferents factors de risc de fractura***

S'han descrit nombrosos factors de risc relacionats amb la fractura osteoporòtica, però només alguns presenten una forta potència d'associació i uniformitat en diferents estudis.<sup>259</sup> L'Agency for Healthcare Research and Quality estatunidenca, a l'any 2001, va fer una primera revisió sistemàtica dels estudis epidemiològics sobre factors de risc de fractures osteoporòtiques. Aquesta revisió va concloure que, a més de l'edat i l'origen caucàsic, els factors de risc que s'associen de forma més consistent a l'increment de fractures són el baix pes o la pèrdua de pes, la història de fractura prèvia i la història familiar de fractura. Les fractures relacionades amb les caigudes tenen factors de risc addicionals, com són la història de caigudes i puntuacions baixes en els mesuraments de

l'activitat i de la funció física. Altres factors de risc són predictors menys consistents, com ara el consum de tabac, alcohol o cafeïna, la baixa ingesta de calci i vitamina D, i l'ús de certs medicaments. La major part dels factors de risc més potents van ser concordants en diferents poblacions i, en general, similars per les diferents fractures.<sup>81</sup>

D'altra banda, en una metanàlisi posterior,<sup>70</sup> l'edat, la fractura prèvia per fragilitat, la història familiar de fractura, un baix IMC, l'artritis reumatoide, el consum de tabac, la manca d'exercici, el consum d'alcohol i la utilització de glucocorticoides van ser els factors de risc que es van associar de forma significativa a les fractures. En canvi, al *European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)*,<sup>260</sup> ni els factors relacionats amb l'estil de vida ni l'edat de la menopausa van mostrar associacions de risc significatives. En un estudi britànic,<sup>83</sup> el consum de tabac va tenir poc de pes relatiu en la predicció de fractures, mentre que l'IMC va ser un factor de risc important. D'altra banda, haver tingut una fractura per fragilitat ha mostrat ser el principal factor de risc de patir noves fractures.<sup>77,83</sup>

A Espanya, en un estudi prospectiu de tres anys de durada en el que s'analitzaven els factors de risc associats a les fractures no vertebrals per traumatisme de baixa intensitat en dones de més de 65 anys, no es va trobar relació entre el risc de fractura no vertebral, el baix pes, l'hàbit tabàquic, la ingesta alcohòlica, la realització de poc exercici físic o la presa perllongada de glucocorticoides, probablement, per la baixa prevalença d'aquests factors en la població de risc analitzada. El risc de fractura estava clarament relacionat amb els antecedents de caigudes, la baixa ingesta de calci, l'edat i els antecedents personals i familiars de fractura per fragilitat.<sup>261</sup>

## ***Instruments de mesura del risc de fractura***

### **Factors de risc específics per a la predicció de fractura vertebral**

L'estudi EPOS va mostrar que l'edat, el baix pes i la menarquia tardana (per sobre dels 16 anys) van ser factors de risc independents predictius de fractures vertebrals, però no l'edat d'inici de la menopausa ni la durada de la vida fèrtil. Tampoc es va trobar correlació amb els factors relacionats amb l'estil de vida.<sup>260</sup> En canvi, en l'estudi Rotterdam es va observar que la DMO i la presència d'una fractura vertebral

morfomètrica van ser predictors amb valor predictiu elevat de fractures vertebrals incidents tant en dones com en homes. En les dones, l'edat, ser fumadora actual, necessitar ajuda per a la deambulació i l'inici de la menopausa abans dels 45 anys van ser factors de risc independents addicionals i, en els homes, únicament la història de fractura no vertebral prèvia va ser un factor de risc independent significatiu addicional.<sup>262</sup>

## Factors de risc específics per a la predicció de fractura de fèmur

L'estudi SOF (*Study of Osteoporosis Fractures*) va determinar que molts factors influeixen en l'augment de risc de fractures de fèmur. L'avaluació d'aquests riscos junt a la determinació de la DMO tenen un valor complementari en la determinació de la predicció del risc de fractura. No obstant, els factors de risc clínics van mostrar més importància que la densitometria.<sup>263</sup>

El RR per a fractura de fèmur associada als factors de risc ajustats per edat, ajustant o no pels valors de DMO, es mostra a la taula 7.<sup>70</sup>

Taula 7. Risc relatiu per a fractura de fèmur associat als factors de risc clínics ajustat per edat, amb o sense ajustar pels valors de densitat mineral òssia

Factor de risc		Sense ajustar DMO		Ajustant DMO	
		RR	IC del 95 %	RR	IC del 95 %
Índex de massa corporal	(20 front 25 kg/m <sup>2</sup> )	1,95	1,71-2,22	1,42	1,23-1,65
	(30 front 25 kg/m <sup>2</sup> )	0,83	0,69-0,99	1,00	0,82-1,21
Antecedent fractura després dels 50 anys		1,85	1,58-2,17	1,62	1,30-2,01
Antecedent familiar de fractura de fèmur		2,27	1,47-3,49	2,28	1,48-3,51
Ser fumadora actual		1,84	1,52-2,22	1,60	1,27-2,02
Ús de corticoides per via sistèmica		2,31	1,67-3,20	2,25	1,60-3,15
Ingesta d'alcohol de més de dues unitats al dia		1,68	1,19-2,36	1,70	1,20-2,42
Artritis reumatoide		1,95	1,11-3,42	1,73	0,94-3,20

DMO: densitat mineral òssia; IC: interval de confiança; RR: risc relatiu.

Extret de: Kanis et al. (2005).<sup>70</sup>

No obstant, la variabilitat dels resultats dels diferents estudis observacionals sobre factors de risc de fractura per fragilitat dificulta l'establiment de quins són els factors de risc clínics relacionats amb la disminució de la DMO i el risc de fractura per fragilitat. La guia de pràctica clínica sobre osteoporosi i fractures per fragilitat publicada pel Ministeri de Sanitat l'any 2010 estableix, d'acord amb els estudis observacionals i les recomanacions d'altres guies de pràctica clínica publicades, dos tipus de criteris o factors de risc clínics en funció del risc de fractura per fragilitat.<sup>264</sup>

- **Criteris majors** (factor de risc elevat): aquells factors de risc que s'ha considerat que tenen un RR associat de fractura dues o més vegades superior al de la població sense factors de risc ( $RR \geq 2$ ). Els criteris majors són:
  - Fractura prèvia per fragilitat.
  - Antecedent familiar de fractura de fèmur (pares o germans).
  - Tenir 65 anys o més.
  - IMC inferior a  $20 \text{ kg/m}^2$ .
  - Tractament amb glucocorticoides.<sup>(a)</sup>
  - Fallida ovàrica prematura sense tractar.
  - Caigudes en l'últim any.
  - Hiperparatiroidisme.
  - Trastorn de la conducta alimentària (anorèxia, bulímia, etc.).
  - Malnutrició crònica i malabsorció.
- <sup>(a)</sup> El pacient està actualment exposat a glucocorticoides orals o ha estat exposat a glucocorticoides orals durant més de tres mesos, amb una dosi diària de 5 mg o més de prednisolona (o dosis equivalents d'altres glucocorticoides).
- **Criteris menors** (factor de risc moderat): aquells factors de risc que s'ha considerat que tenen un RR associat de fractura entre una i dues vegades major ( $1 > RR < 2$ ) al de la població sense factors de risc. Els criteris menors són:

- Consumir més de tres unitats d'alcohol al dia (una unitat representa 8-10 g d'alcohol).
- Fumador actual.
- Diabetis de tipus 1 (insulinodependent).
- Artritis reumatoide.
- Hipertiroïdisme.
- Sexe femení.
- Menopausa temprana (40-45 anys).

Per valorar el risc de fractura, disposem també de tècniques de suport com ara la densitometria òssia, la radioabsorciometria d'energia dual (DXA) o els ultrasons. La DXA és considerada el patró de referència per establir tant el diagnòstic d'osteoporosi com per estimar el risc de fractura quan es mesura la DMO central en fèmur proximal i columna lumbar. No obstant, la combinació dels factors de risc clínics de fractura per fragilitat amb la mesura de la DMO (DXA central) és el mètode més eficaç per a la valoració del risc de fractura.

S'han desenvolupat diferents algoritmes com ara FRAX o QFRACTURE, o d'altres més simples com són OST, ORAL, OSIRIS o SCORE que combinen factors per establir índexs predictius. Tots ells tenen avantatges i inconvenients, a més de la necessitat d'haver de ser validats a la població on s'han d'utilitzar.

De tots ells, el més utilitzat i validat per a diferents països, entre ells, Espanya, per a determinar el risc de fractura és l'algoritme FRAX<sup>®</sup> publicat per l'OMS, en el que es calcula la probabilitat a 10 anys de patir una fractura osteoporòtica major (vertebral, de fèmur, de l'avantbraç o fractura d'húmer proximal) tenint en compte la DMO del coll femoral i els factors de risc clínics. També permet calcular específicament el risc de fractura de fèmur<sup>265</sup> (taula 8). Aquest conjunt de factors permet el càlcul del risc de fractura independentment de la DMO i també es poden combinar amb les determinacions de la DMO per avaluar el risc futur de fractures d'un pacient individual.<sup>266</sup>

Malgrat tot, la capacitat predictiva del model FRAX per a la població espanyola és desigual en funció del tipus de fractura i dels factors de risc de la població. Així, per a les fractures d'avantbraç, húmer, fèmur i vertebral, el model sembla infraestimar el risc de fractura, de forma més pronunciada en les dones de risc més baix.<sup>267</sup>

Taula 8. Factors clínics de risc inclosos en el model d'avaluació de risc de fractura FRAX®

Factors clínics de risc	
Edat actual	Artritis reumatoide
Sexe	Osteoporosi secundària: diabetis insulíndependent, osteogènesi imperfecta en adults, hipertiroïdisme antic no tractat, hipogonadisme o menopausa prematura (< 45 anys), malnutrició crònica o malabsorció i malaltia hepàtica crònica
Fractura osteoporòtica prèvia (incloent-hi fractures vertebrals clíniques i asimptomàtiques)	Història familiar de fractura de fèmur
Índex de massa corporal (IMC)	Fumador actual
Glucocorticoides orals > 5 mg/dia de prednisona o equivalent durant > 3 mesos	Consum de 3 o més unitats d'alcohol al dia (una unitat representa 8-10 g d'alcohol)

Extret de: Kanis (2007).<sup>266</sup>

### ***Metodologia per a l'estudi dels factors de risc de fractures per fragilitat***

El pas previ imprescindible per a l'elaboració d'estratègies preventives en l'osteoporosi és la identificació dels factors que propicien la seva aparició. Per això s'utilitzen una sèrie d'eines de tipus epidemiològic i d'investigació clínica, cadascuna amb les seves característiques, els seus avantatges i la seva utilitat. La força relativa de les conclusions de causalitat extretes a partir d'un mètode determinat d'investigació depèn de si existeix una comparació i de si aquesta es realitza respecte d'un control apropiat, en el que, de forma raonable, es considera que la única diferència real entre els grups de

comparació és el factor estudiat. Qualsevol distanciament d'aquesta situació teòrica pot ser degut a l'observació d'associacions atribuïbles a biaixos per inadequació dels controls, a la presència de factors de confusió, a la confusió entre causa i efecte, a l'atzar, o a vàries de les situacions prèvies simultàniament.<sup>268-270</sup>

Les diferents metodologies disponibles per a l'estudi d'associacions tenen diferents graus de protecció front aquests factors, i permeten, per tant, obtenir diferents graus d'evidència. Així, les sèries de casos, com que no tenen un grup control, només es poden utilitzar amb intenció descriptiva. Els estudis observacionals amb grups de control proporcionen cert grau d'evidència, si bé, estan limitats pel fet que l'investigador no pot manipular l'exposició al factor d'interès; qualsevol inferència sobre la causalitat de les exposicions a determinats factors i la malaltia provenen de l'eliminació d'altres possibles explicacions, com són les diferències entre els grups comparats per altres factors. En canvi, els assajos clínics aleatoritzats proporcionen l'evidència metodològicament més robusta.<sup>268,269,271,272</sup>

Molt breument, els tipus d'estudis sobre els que es basa la identificació de factors de risc es resumeixen a la taula 9.<sup>268,273</sup>



Taula 9. Tipus d'estudis utilitzats en la identificació de factors de risc

Disseny	Avantatges	Inconvenients	Utilitat
<b>Descripció de casos</b>	Fàcil, baix cost.	No generalitzable, no permet contrastar hipòtesis.	Descriptiva: generació d'hipòtesis
<b>Sèries de casos</b>	Permet descriure les característiques d'una malaltia.	No permet contrastar hipòtesis per no haver-hi grup de comparació.	
<b>Estudis transversals (cross-sectional)</b>	Caracteritzen la distribució de la malaltia respecte a diferents variables. Poden avaluar prevalences, detecten associacions. Es poden estudiar varies malalties i/o factors de risc a la vegada. Fàcils de realitzar i poc costosos, precisen poc de temps per a la seva execució.	No permeten avaluar la durada de les exposicions ni la causalitat de les associacions. No són útils en malalties rares ni de curta durada. Possibilitat de biaixos d'informació i selecció.	Analítica: generació d'hipòtesis
<b>Estudis ecològics</b>	Respostes ràpides.	Difícil de controlar per possibles factors de confusió.	
<b>Estudis de casos i controls</b>	Poden avaluar exposicions múltiples i malalties poc freqüents. Senzills logísticament, resultats ràpids i baix cost.	Selecció de controls difícil, valoració retrospectiva de l'exposició. No estimen directament la incidència. Facilitat d'introduir biaixos de selecció i/o informació. La seqüència temporal entre exposició i malaltia no sempre és fàcil d'establir.	Analítica: exploració d'hipòtesis
<b>Estudis de cohorts</b>	Poden avaluar múltiples malalties i exposicions poc freqüents. Menys propensos a biaixos de selecció o informació. Més possibilitat de biaixos en la mesura de l'exposició. Estimen incidències específiques per nivell d'exposició.	El seguiment prospectiu pot durar varis anys. Requereixen generalment una mida de la mostra elevada. Amb el temps es poden introduir canvis en els mètodes i criteris diagnòstics. Possibilitat de pèrdua en el seguiment i creuament entre els grups. Costosos, no són útils en malalties poc freqüents, nombre limitat d'exposicions a analitzar.	
<b>Assaig clínic controlat</b>	Disseny robust, proporciona controls per a factors de risc o factors de confusió desconeguts. Menor possibilitat de biaixos degut a la selecció aleatòria dels grups. Repetibles i comparables amb altres experiències.	Costós, logísticament difícil, artificial. Limitacions de tipus ètic i responsabilitat en la manipulació de l'exposició. Dificultats en la generalització degut a la selecció i/o a la pròpia rigidesa de la intervenció.	Experimental: contrast d'hipòtesis
<b>Assajos comunitaris</b>	Avaluació d'intervencions en poblacions completes, no hi ha extrapolació des d'una mostra.	Difícil cec i difícil assegurar la comparabilitat de grup de control. Contaminació entre grups.	

Adaptat de: Beaglehole et al. (2006)<sup>268</sup> i Grisso (1993).<sup>273</sup>

## **Estudis observacionals descriptius**

### **Descripció de casos i sèries de casos**

La descripció de casos proporciona informació clínica detallada per a un subjecte o per a un grup de subjectes major o menor. Els pacients solen provenir d'un mateix centre i, per tant, poden no ser representatius. Sense un grup de comparació, no es pot assegurar que totes les característiques descrites són pròpies de l'exposició o de la malaltia. Per això, les descripcions de casos sols són aplicables per a la generació d'hipòtesis, que, posteriorment, es poden contrastar mitjançant metodologies més robustes.<sup>273,274</sup>

## **Estudis observacionals analítics**

### **Estudis transversals (*cross-sectional*)**

Els estudis transversals estudien l'associació entre l'exposició a un potencial risc i la presència d'una malaltia en un moment determinat del temps i en un grup de població. La prevalença (el nombre de casos existent en un moment donat en la població en risc) es compara entre aquells subjectes actualment amb o sense l'exposició estudiada. En els estudis transversals, la durada i el moment de l'exposició no es valoren, pel que la interpretació de les mesures d'associació entre exposicions i malaltia és sovint limitada, degut a la incertesa de la seqüència temporal. No obstant, els estudis de prevalença són útils per a descriure l'extensió de la malaltia i de les exposicions en la població, especialment, per a malalties cròniques, i per a la generació d'hipòtesis.<sup>268,273</sup>

### **Estudis ecològics**

Aquests estudis avaluen la correlació o tendències basades en informació sobre dos o més grups. Habitualment, la informació recollida de forma rutinària sobre la prevalença i incidència de determinades malalties es compara amb la informació disponible sobre el nivell general d'exposició a determinats factors en diverses àrees geogràfiques. Les comparacions es poden fer bé entre àrees geogràfiques o a través del temps, el que s'anomena anàlisi de tendències seculars o estudis de sèries temporals (*time-series analyses*). No obstant, com que no es tenen dades individuals, no permeten identificar

l'associació individual de factor i malaltia, de manera que altres factors indeterminats poden ser responsables de l'associació. Tanmateix, els estudis ecològics són molt útils per a la generació d'hipòtesis.<sup>268,273</sup>

## **Estudis de casos i controls**

Els estudis de casos i controls poden definir-se com un estudi comparatiu i longitudinal que permet avaluar la participació d'un factor d'exposició, o presumpte risc, en l'aparició d'una característica determinada (malaltia o situació). Aquesta avaluació es realitza comparant el grau d'intensitat i freqüència amb què un grup, que té la característica de l'estudi, anomenats casos, ha estat exposat a un factor específic, en relació amb un segon grup, que no té la característica, anomenats controls.

Els estudis de casos i controls comparen un grup de persones que presenten una malaltia determinada amb un grup que no la presenta, i busquen diferències entre ambdós grups en exposicions prèvies. Els estudis de casos i controls sempre obtenen la informació de forma retrospectiva. Per tant, l'exactitud i l'exhaustivitat de la informació depenen de la memòria dels entrevistats o de la rigorositat de les històries clíniques. La dificultat per a l'avaluació de les exposicions, sovint anomenada biaix d'informació, és una de les principals limitacions de la investigació mitjançant estudis de casos i controls.<sup>274</sup>

La principal preocupació durant el disseny i l'anàlisi dels estudis de casos i controls és evitar el que s'anomena factors de confusió. Els factors de confusió són una o varies característiques que s'associen tant a l'exposició estudiada com a l'aparició de la malaltia, emascarant el verdader efecte dels factors d'interès. En determinades ocasions, la confusió pot ser parcial o completament responsable de l'aparició d'associacions entre malalties i exposicions, o pot mitigar o emascarar completament una relació realment existent. Els sistemes per a tractar de controlar la confusió s'apliquen durant el disseny i també durant l'anàlisi dels estudis.<sup>274</sup>

Durant la fase del disseny, s'ha de tenir una atenció especial a la selecció tant dels casos com dels controls. La selecció dels casos ha d'establir de forma clara i explícita la definició de la malaltia i els criteris d'inclusió. Els casos han de ser incidents, ja que els casos prevalents canvien els seus hàbits en relació amb l'exposició. A més, els casos

prevalents poden ser els supervivents de casos incidents i la supervivència pot estar relacionada amb l'exposició. La selecció dels controls ha de tenir en compte que la funció del grup de control és estimar la proporció d'exposició esperada en un grup que no té la malaltia. Els controls han de ser seleccionats de la mateixa base poblacional d'on provenen els casos i han de ser seleccionats independentment de la seva condició d'exposats o no exposats. L'objectiu és l'elecció d'individus representatius de la població teòrica a la que pertanyen els casos. Això es defineix habitualment com la població de la que els controls s'haurien extret com casos d'haver presentat la malaltia. Una selecció en la que de forma inadvertida s'elegeixin controls amb major propensió a una exposició determinada donarà com a resultat falses associacions protectores per a aquest factor, i a la inversa.<sup>274-276</sup>

La manera més simple d'assegurar que els controls són comparables als casos excepte en la malaltia és la selecció com a casos de totes les persones que, en una població determinada i ben definida, presenten la malaltia i seleccionar els controls com a una mostra de la mateixa població extreta a l'atzar. Això es refereix sovint com estudis de base poblacional. En els estudis realitzats en un únic centre o hospital, amb freqüència, els controls se seleccionen entre els subjectes que ingressen en el mateix centre amb motiu d'altres malalties. Quan l'objectiu de l'estudi està referit a una exposició concreta, s'han d'excloure els pacients amb malalties relacionades amb l'exposició en estudi; això no és aplicable quan es pretén estudiar diverses exposicions no relacionades entre si. Tanmateix, solen excloure's aquells subjectes amb malalties que es controlen en àrees d'influència sanitària diferents de la malaltia en estudi. La utilització de poblacions hospitalàries en els estudis de casos i controls, en ocasions, és una font de biaix anomenada biaix de Berkson. La relació entre la malaltia i l'exposició en estudi pot estar distorsionada en els estudis amb població de base hospitalària si els individus que presenten l'exposició i la malaltia són més propensos a ser admesos a l'hospital que la resta de la població. Aquesta potencial font d'error es pot evitar si ambdós grups, casos i controls, poden ser seleccionats en l'àmbit no hospitalari, el que és bastant difícil<sup>274,275,277</sup> (taula 10).

Taula 10. Estudis de casos i controls: tipus de controls segons els seu origen

TIPUS DE CONTROLS	Avantatges	Inconvenients
HOSPITALARIS	<p>Facilitat d'identificar-los i disponibles en quantitat suficient.</p> <p>Com a pacients, tenen més consciència dels antecedents de l'exposició (menys biaix de memòria).</p> <p>Són més cooperadors que els individus sans (menys biaix de no resposta).</p>	<p>Són malalts i, per tant, difereixen dels individus sans.</p> <p>Poden no representar amb exactitud la distribució de l'exposició en la població d'on es deriven els casos.</p> <p>Poden tenir relació amb l'exposició en estudi.</p> <p>Riscos com el tabac, l'alcohol o l'ús d'anticonceptius orals poden donar estimacions esbiaixades (subestimació).</p>
POBLACIONALS	<p>Teòricament, serien més representatius de les característiques de la població general.</p>	<p>La recollida d'informació és més costosa i requereix més temps.</p> <p>Les llistes de població no estan sempre disponibles i, de vegades, costa trobar les persones seleccionades.</p> <p>La qualitat de la informació pot diferir entre casos i controls (recorden l'exposició amb menor precisió).</p> <p>Menys motivació per a participar (negativa a respondre).</p>
RELACIONATS (amics, veïns, familiars, etc.)	<p>Comparteixen l'avantatge teòric dels controls poblacionals, són sans, però més cooperadors.</p> <p>Ofereixen cert grau de control sobre els factors de confusió ètnics, socioeconòmics i ambientals.</p>	<p>Pot ocórrer una sobreestimació si els grups de casos i controls tenen distribuït de manera semblant un factor específic, sobretot, en els membres de la mateixa família.</p> <p>No sempre són representatius de la població general.</p>

Adaptat de: Lazcano et al. (2001).<sup>278</sup>

Una altra opció per a reduir el potencial de confusió en la selecció dels controls és el seu aparellament, en comptes de la seva selecció a l'atzar; es seleccionen els controls d'acord a la seva concordança amb els casos en determinats factors. Aquests tipus de disseny requereix ajustos específics durant l'anàlisi, classificant-se les parelles de cas-control en funció de l'exposició d'un i altre. Una altra possible situació és utilitzar dos grups de control: un grup amb controls hospitalaris i l'altre amb controls poblacionals o d'un altre tipus. Si obtenim la mateixa estimació de l'efecte en els controls poblacionals que en els altres controls, podem assumir que no hi ha biaixos de selecció. Malgrat això, sempre hi ha la possibilitat remota que les dues estimacions tinguessin el mateix grau de biaix. Una altra recomanació és utilitzar moltes malalties com a grup de control, en lloc de poques malalties, i comprovar que les freqüències d'exposició són similars entre els diferents grups diagnosticats en els controls.<sup>274,275,278</sup>

Respecte a l'avaluació de l'exposició al factor o factors d'interès, el principal problema és l'anomenat biaix d'informació; donat que els casos es recluten únicament una vegada presenten la malaltia, amb freqüència, refereixen qualsevol exposició de forma més acurada i meditada per la natural tendència a trobar una explicació al seu patiment. Un altre problema addicional és que l'entrevistador no és cec a la situació de cas o control del pacient entrevistat, pel que pot contribuir de forma inconscient a diferències sistemàtiques en la informació procedent de casos i controls, per exemple, mitjançant una entrevista més intensiva dels casos, i llevat que hi hagi una sistemàtica clarament definida, pot inclús esbiaixar els resultats en funció de les seves pròpies percepcions sobre el que considera una causa possible de la malaltia en estudi.<sup>274,275</sup>

En els estudis de casos i controls més simples, en els que l'exposició és única i dicotòmica, l'estimació de risc s'obté mitjançant el quocient de dues probabilitats: la probabilitat dels casos de tenir l'exposició dividida per la probabilitat dels controls de tenir l'exposició. Això resulta en el quocient entre el nombre de casos exposats pel nombre de controls no exposats, i el nombre de casos no exposats pel nombre de controls exposats. Aquest estimador s'anomena raó d'avantatges o *odds ratio* (OR)<sup>269,279</sup> (fig. 12).

	Casos	Controls	
Exposats	a	b	a + b
No exposats	c	d	c + d
	a + c	b + d	

$$OR = a \times d / c \times b$$

Figura 12. Càlcul d'odds ratio (OR).

Quan la probabilitat de l'exposició és major en els casos, l'OR és major que 1, i indica que l'exposició incrementa el risc. Quan la probabilitat d'exposició és major entre els controls, l'OR és menor que 1, i indica que l'exposició redueix el risc de la malaltia.<sup>268,273</sup>

L'OR es sol referir associada a un valor de significació o  $p$ , i/o al seu IC del 95%. Ambdós proporcionen informació complementària sobre la precisió i la significació de l'estimació, si bé, l'IC és més informatiu que el  $p$  valor, ja que proporciona no sols informació referent al contrast d'hipòtesis, sinó també a la magnitud de l'efecte i, per això, és preferible utilitzar IC a  $p$  valors per informar sobre resultats de tipus exploratori.<sup>274,275</sup>

La ubicació de l'IC, abastant o no l'1, il·lustra de forma molt clara la significació dels resultats. Així, un IC que abasta l'1 significa que, considerant la mida de l'estudi, no es pot descartar que l'associació sigui deguda a l'atzar. Un IC que no abasti l'1 significa que la probabilitat que l'observació sigui deguda a l'atzar és menor del 5% i, per tant, es pot assumir que existeix una veritable associació sistemàtica entre l'exposició i la malaltia amb una protecció front a l'error tipus 1 del 5% (fig. 13).<sup>280</sup>

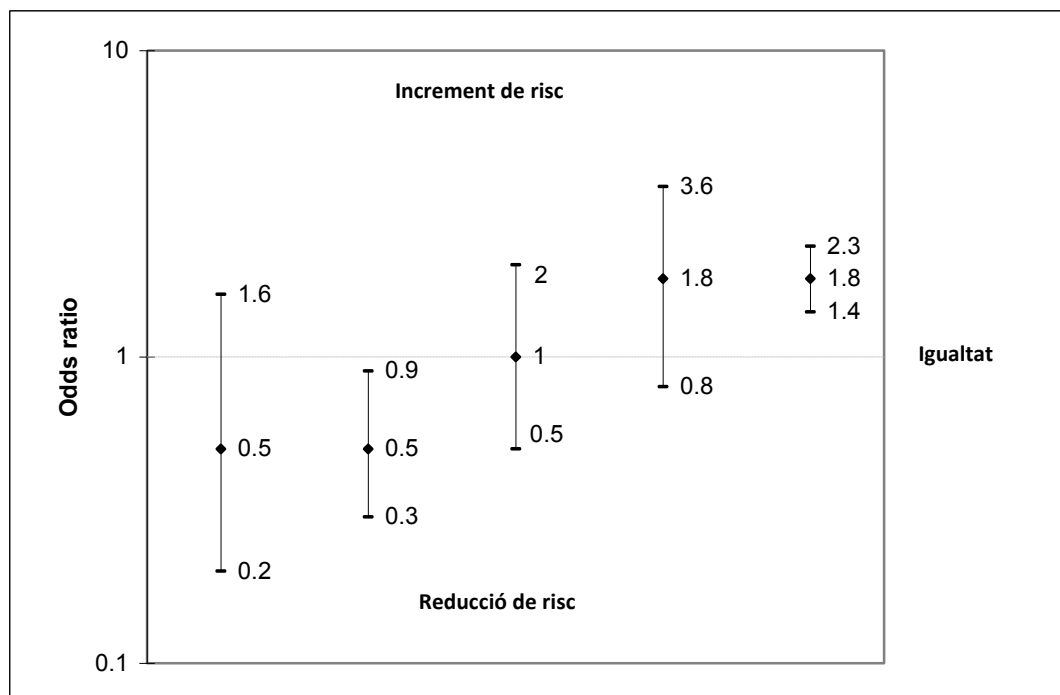


Figura 13. Representació gràfica de l'odds ratio i els seus intervals de confiança.

L'amplitud de l'IC depèn directament del nombre d'observacions i de la seva variabilitat. Aquests, a la vegada, depenen directament de la mida de la mostra estudiada, pel que, a mesura que augmenta la mida de la mostra estudiada, els intervals són més estrets. Com més estrets són els IC, més probable és obtenir un resultat estadísticament significatiu quan existeix una diferència real.<sup>280-282</sup>

En estudis en els que es valoren diversos factors com a possible interrelació entre si o en els que es creu que existeixen factors de confusió, l'estratificació de les anàlisis en funció de la presència o absència de dita característica, o la utilització de mètodes d'anàlisi multivariant, permet l'obtenció d'OR ajustades, en les que l'estimació de risc està ponderada per la contribució a aquest dels factors d'ajust.<sup>268,274,283,284</sup>

En l'estratificació, els subjectes amb característiques similars per a un potencial factor de confusió s'agrupen, l'estimació de risc es realitza per a cada estrat de forma independent i s'obté un estimador resum ja ponderat pel factor d'estratificació. L'estratificació permet controlar l'efecte d'alguns factors de confusió, però només es pot aplicar a un nombre limitat de factors simultàniament en reduir-se progressivament el



nombre de subjectes situats en cada estrat amb la conseqüent pèrdua de poder estadístic.<sup>274,284,285</sup>

Altres tècniques emprades per l'ajust de factors de confusió depenen de la modelització de l'associació entre les variables, de manera que se separa la contribució al risc de la variable d'interès de les altres variables potencialment de confusió. Per això, s'utilitzen models multivariants, que inclouen la regressió lineal múltiple per a les variables quantitatives i la regressió logística per a les variables binàries. El principal avantatge dels mètodes multivariants és que, sempre que la qualitat de les dades ho permeti i les assumpcions per a l'aplicació dels models estadístics corresponents estiguin presents, és possible el control de varis factors de confusió de forma simultània, així com el control per varis nivells d'exposició per un mateix factor.<sup>274,284,285</sup>

Els estudis de casos i controls poden ser d'especial utilitat en l'estudi de múltiples causes d'una mateixa malaltia, perquè es puguin investigar a la vegada diversos factors de risc potencials en una mateixa població de casos i controls. Aquest disseny és també especialment útil per l'estudi de malalties rares o poc prevalents, ja que garanteix una quantitat suficient de casos, alhora que manté un nombre de subjectes menor que el que es requereix en els estudis de cohorts.<sup>273-275,286</sup>

## **Estudis de cohorts**

En els estudis de cohorts, dos o més grups sense la malaltia en estudi i que difereixen entre si en l'exposició a una possible causa d'aquesta són observats al llarg del temps per a comparar la incidència de la malaltia en cada grup. Per tant, en els estudis de cohorts, tots els casos potencials es classifiquen d'acord a la seva exposició i, en general, se segueixen prospectivament fins que la malaltia apareix. En ocasions, la identificació es pot fer a partir d'una població ja exposada i la selecció d'una població similar sense exposició, recuperant la informació de manera retrospectiva, per exemple, a partir de bases de dades administratives.<sup>268</sup>

Els estudis de cohorts es poden fer de forma simultània o no, mitjançant la creació de grups d'exposició a partir de registres previs i seguint-los des d'aquest moment fins al present. Les persones es recluten segons la seva exposició i han d'estar lliures de malaltia, i s'estudia el curs de la seva malaltia en endavant. Generalment, tant la cohort

exposada com la no exposada procedeixen d'un subgrup de població similar. No obstant, en alguns estudis, s'utilitza un grup de comparació extern, com la població general.<sup>268</sup>

En general, els estudis de cohorts prospectius tenen menys problemes de biaixos d'informació que els estudis de casos i controls, gràcies a la recollida estandarditzada de les dades. Són especialment útils per estudiar múltiples possibles efectes d'una mateixa exposició. Finalment, es poden obtenir directament taxes d'incidència o prevalença específiques per a cada exposició. La principal limitació d'aquest tipus d'estudi és la durada del seguiment i la mida de la mostra elevats quan s'estudien prospectivament malalties amb un perllongat temps de latència o d'incidència petita.<sup>268,273</sup>

Un altre problema és la inconstància de les exposicions al llarg del temps de seguiment; sovint, per establir el càlcul de les persones en risc durant un període determinat, s'han de realitzar una sèrie d'assumpcions que poden resultar en una simplificació excessiva de la definició d'exposició; de forma similar, l'ajust per factors de confusió pot ser complex, ja que aquests també poden variar al llarg del temps. Per a gestionar aquestes dificultats, en ocasions, es realitzen estudis de casos i controls niats en la cohort (*nested case-control*) com a segon pas en l'anàlisi d'un estudi de cohorts: tots els subjectes amb la malaltia procedents d'ambdues cohorts es prenen com a casos i s'obté una mostra de la població cohort com a control. El cas control niat permet la confirmació de les exposicions amb major detall i el control per diversos factors de confusió. Els resultats de l'estudi de cohorts inicial i del cas control niat han de ser idèntics si s'han controlat adequadament tots els factors de confusió.<sup>268,274</sup>

En els estudis de cohorts, l'estimació de risc s'obté mitjançant el quocient de dues incidències. Això resulta del quocient entre: (a) el nombre de subjectes exposats i amb la malaltia dividit pel nombre de subjectes exposats, i (b) entre el nombre de subjectes no exposats i amb la malaltia dividit pel nombre de subjectes sense exposició. Aquest estimador s'anomena risc relatiu (RR) (fig. 14).<sup>269,279</sup>

	Malalt	No malalt	
Exposat	a	b	a + b
No exposat	c	d	c + d
	a + c	b + d	

$$RR = (a/a + b)/(c/c + d)$$

Figura 14. Càlcul de riscos relatiu (RR).

De forma similar a les OR, quan la incidència de la malaltia és major entre els subjectes exposats, el RR és major que 1 i, quan la incidència de la malaltia és major entre els subjectes sense exposició, el RR és menor que 1. El RR sol referir-se també associat a un valor de significació o  $p$ , i/o al seu IC del 95 %.<sup>280,281</sup> De fet, els significats de l'OR i del RR són similars i, quan la prevalença de la malaltia en la població és baixa, són pràcticament iguals.<sup>268</sup>

## Estudis experimentals

### Assajos clínics

En general, l'assaig clínic controlat i aleatoritzat en condicions de doble cec es considera la metodologia més robusta per estudiar la influència sobre una malaltia de factors concrets. En l'assaig clínic, l'investigador assigna els subjectes a dos o més grups a l'atzar, distribuït de forma homogènia entre els dos grups els possibles factors de confusió i diferències entre subjectes, tant més com major és la mostra. A més, l'investigador determina l'exposició al factor d'interès en un dels dos grups, de manera que, teòricament, els grups de comparació realment difereixen sols en el factor d'interès. Si, a més, l'estudi és a doble cec, és a dir, que ni l'investigador ni els subjectes de l'estudi coneixen si estan exposats o no al factor estudiat, la probabilitat de biaixos atribuïbles a les expectatives del pacient o de l'investigador desapareix. Els seguiment dels subjectes és sempre prospectiu i, generalment, paral·lel en el temps, pel que altres

factors ambientals amb potencial repercussió en l'evolució de la malaltia afecten per igual els dos grups comparats, i la recollida de la informació no pateix de biaixos de record o d'informació. No obstant, en ocasions, l'assignació aleatòria no resulta en grups similars, especialment, si la mostra és petita, i, de vegades, poden sorgir diferències entre els grups posteriorment a l'aleatorització (com, per exemple, diferències entre grups en les taxes d'abandonaments, en les medicacions rebudes simultàniament o en el compliment), que poden resultar finalment en biaixos en els resultats.<sup>268,269,287</sup>

No obstant, els assajos clínics controlats sols permeten la investigació d'un o dos factors simultàniament, complicant-se molt el disseny quan es tracta d'estudiar més de dues intervencions o factors d'interès. D'altra banda, el nombre de subjectes estudiat és limitat i molt seleccionat d'acord a una sèrie de criteris d'inclusió i exclusió, amb l'objecte de reduir la variabilitat dels subjectes estudiats, i sovint els subjectes estan sotmesos a una sèrie de controls, exploracions i visites artificialment freqüents. Per això, en ocasions, l'extrapolació dels resultats d'assajos clínics a la població general pot ser difícil. Els estudis observacionals, en canvi, permeten seguiments de grups més nombrosos i més pròxims a les característiques de la població general. Per últim, els assajos clínics representen la metodologia més cara i logísticament complexa.<sup>268,273,287</sup>

En general, la seqüència lògica d'estudi d'una nova associació s'inicia a partir de les observacions de casos, s'explora mitjançant estudis de casos i controls i, si la pregunta mereix el retard, mitjançant estudis de cohorts. Finalment, els assajos clínics solen respondre preguntes sobre l'eficàcia terapèutica o preventiva d'una estratègia determinada. Si bé cada tipus de disseny juga el seu paper en la contribució a l'enteniment de la malaltia i la salut, s'han de recordar les limitacions de cada disseny. Les associacions referides en un estudi poden ser degudes a l'atzar o, inclús, una associació real pot no ser aplicable a tota la població. Les troballes han de ser sempre avaluades críticament en el context del coneixement existent.<sup>273</sup>

## **JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI**

No coneixem cap estudi realitzat al nostre entorn que hagi avaluat les exposicions farmacològiques dels pacients amb fractures per fragilitat, en concret per als fàrmacs que s'han relacionat recentment amb un augment de la incidència de fractures per fragilitat: IBP, ISRS, bisfosfonats i glitazones. Per als tres primers grups de fàrmacs, l'augment del risc de fractures s'ha identificat mitjançant estudis observacionals utilitzant com a fonts d'informació la continguda en bases de dades de països no mediterranis, amb característiques epidemiològiques diferents a les nostres, per la qual cosa desconeixem si els riscos descrits són extrapolables als de la nostra població. Per a les glitazones, el risc de fractures s'ha identificat en analitzar conjuntament els resultats d'assajos clínics controlats, pel que la relació causal es considera establerta. No obstant, la validesa externa dels assajos clínics realitzats en poblacions diferents a la nostra pot ser limitada i, per tant, creiem d'utilitat explorar el risc d'aquest efecte indesitjat en les condicions d'ús habitual de les glitazones en el nostre medi.

Avaluar el risc de fractures associades a aquests medicaments al nostre medi té interès per diversos motius. El risc de fractures per fragilitat al nostre entorn és molt menor que en altres països europeus<sup>30</sup> on aquestes associacions de risc farmacològiques han estat descrites. Per tant, és possible que la influència de les exposicions farmacològiques al nostre entorn representi proporcionalment un increment de risc més important considerant la incidència total de fractures i, per tant, pot ser que, en funció dels resultats, es consideri si cal establir línies d'actuació específiques al respecte en la nostra població.

Dos dels quatre subgrups que proposem estudiar són dins dels tres més prescrits en nombre d'envasos a Catalunya durant l'any 2009. Així, els IBP van ser el primer subgrup farmacològic en nombre d'envasos prescrits (6,82 %), seguit dels hipolipemians (4,90 %) i els ISRS (2,51 %), segons la informació publicada pel CatSalut.

El present estudi pot aportar noves dades referides al nostre entorn que permetin confirmar l'efecte de determinats fàrmacs sobre el risc de fractures observat en poblacions geogràficament i cultural diferents a la nostra, i que poden identificar

poblacions d'alt risc de fractura en relació amb aquestes exposicions i, així, contribuir a l'establiment d'estratègies preventives de fractures en aquells malalts que, degut a aquestes exposicions, es trobessin en una situació de risc especialment elevada.

El present treball s'ha centrat en l'estudi de les exposicions farmacològiques dels pacients amb fractura de fèmur o pelvis. S'han seleccionat aquests dos tipus de fractura perquè, sobretot, la fractura de fèmur té una alta incidència i una morbimortalitat elevada. A més, és l'única quantificable de manera fiable, ja que és la fractura sempre diagnosticada i tractada en els hospitals, cosa que no passa amb les fractures vertebrals o de canell. D'altra banda, considerant la hipòtesi de l'increment de fractures atípiques de fèmur en relació a l'ús perllongat de bisfosfonats, té interès veure si en pacients amb fractura de fèmur es detecta un increment de risc associat als bisfosfonats emprats a llarg termini.

Per tots aquests motius, plantejem estudiar la relació entre l'exposició crònica a fàrmacs i el risc de ser atesos per una fractura de fèmur o pelvis en un servei d'urgències i, en particular, per a les exposicions farmacològiques en els cinc anys previs a IBP, ISRS i glitazones, i amb l'ús de bisfosfonats a llarg termini. A més, com a control de validesa interna de l'estudi, es pretén estudiar un risc ben establert i reconegut de fractura: el risc associat a l'ús de corticoides.

## **HIPÒTESIS**

### ***Hipòtesi principal***

- L'ús crònic de determinats medicaments, en concret, els IBP, els antidepressius ISRS, els antidiabètics de tipus glitazona i els bisfosfonats, s'associa de manera independent a un increment de risc de fractura de fèmur o pelvis per fragilitat en relació als controls representatius de la seva població de procedència que no han estat exposats crònicament a aquests medicaments.

### ***Hipòtesis secundàries***

- La prevalença d'ús crònic de corticoides és més elevada en els pacients atesos per una fractura de fèmur o pelvis que en controls representatius de la seva població de procedència i no exposats a corticoides, i això indica la validesa interna de l'estudi per a reproduir resultats observats en altres entorns.
- La prevalença d'ús crònic d'IBP és més elevada en els pacients atesos per una fractura de fèmur o pelvis per fragilitat que en controls representatius de la seva població de procedència.
- La prevalença d'ús crònic d'ISRS és més elevada en els pacients atesos per una fractura de fèmur o pelvis per fragilitat que en controls representatius de la seva població de procedència.
- La prevalença d'ús crònic de antidiabètics de tipus glitazona és més elevada en els pacients atesos per una fractura de fèmur o pelvis per fragilitat que en controls representatius de la seva població de procedència.
- La prevalença d'ús crònic prolongat de bisfosfonats és més elevada en els pacients atesos per una fractura de fèmur o pelvis per fragilitat que en controls representatius de la seva població de procedència.

## **OBJECTIUS**

### ***Objectiu principal***

- Avaluar la relació entre l'exposició crònica a fàrmacs, amb especial èmfasi en els IBP, ISRS, glitazones i bisfosfonats, i el risc de fractura de fèmur o pelvis per fragilitat òssia en una mostra representativa de la població de l'àmbit geogràfic de referència atesa al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell.

### ***Objectius específics***

#### **Objectius de la primera fase**

- Avaluar la validesa interna de l'estudi per a detectar variacions en el risc de fractures per fragilitat de fèmur o pelvis en relació a les exposicions farmacològiques prèvies a la data índex en la població estudiada, emprant l'augment de risc de fractura associat a l'exposició a corticoides com a exposició de control intern.
- Descriure les característiques demogràfiques i la prevalença de factors de risc coneguts de fractures dels pacients amb fractura de fèmur o pelvis per fragilitat òssia atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell (*casos*).
- Identificar un grup de control aparellat per edat i sexe entre els subjectes atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell per malaltia no relacionada amb fractures per fragilitat ni amb l'ús dels medicaments objecte d'estudi, en el mateix període que els casos (*controls hospitalaris*).
- Identificar potencials associacions de risc de fractures per fragilitat de fèmur o pelvis a partir de l'estudi de les exposicions farmacològiques prèvies a la data índex en la població estudiada, amb especial èmfasi en els IBP, antidepressius ISRS, glitazones i bisfosfonats.



## **Objectius de la segona fase**

- Identificar un grup de control aparellat per edat i sexe entre els subjectes atesos a les àrees bàsiques de salut de l'àrea de referència de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell per malaltia no relacionada amb fractures per fragilitat ni amb l'ús dels medicaments objecte d'estudi, en el mateix període que els casos (*controls ambulatoris*).
- Avaluar la validesa interna de l'estudi per a detectar variacions en el risc de fractures per fragilitat de fèmur o pelvis en relació a les exposicions farmacològiques prèvies a la data índex en la població estudiada, emprant l'augment de risc de fractura associat a l'exposició a corticoides com a exposició de control intern.
- Identificar potencials associacions de risc de fractures per fragilitat de fèmur o pelvis a partir de l'estudi de les exposicions farmacològiques prèvies a la data índex en la població estudiada, amb especial èmfasi en els IBP, ISRS, glitazones i bisfosfonats.
- Comparar els resultats de les potencials associacions de risc de fractures de fèmur i pelvis per fragilitat òssia i les exposicions farmacològiques prèvies en les dues fases, amb controls hospitalaris i ambulatoris.
- Comparar les troballes en la nostra població amb les referides en estudis realitzats en altres entorns.

## **METODOLOGIA**

### ***Disseny de l'estudi***

Estudi observacional retrospectiu de casos i controls, unicèntric, per estimar el risc de fractures per fragilitat de fèmur o pelvis en funció de l'exposició a medicaments: IBP, antidepressius ISRS, glitazones i bisfosfonats.

### **Fases de l'estudi**

- Primera fase:
  - Estudi observacional retrospectiu de casos i controls, amb controls d'origen hospitalari.
  - Descripció inicial de les associacions de risc relacionades amb l'exposició crònica als fàrmacs en estudi.
  - Validació interna de l'estudi mitjançant l'anàlisi d'una associació de risc farmacològic ben coneguda i descrita prèviament.
- Segona fase:
  - Estudi observacional retrospectiu de casos i controls, amb controls d'origen ambulatori.
  - Descripció inicial de les associacions de risc relacionades amb l'exposició crònica als fàrmacs en estudi.
  - Validació interna de l'estudi mitjançant l'anàlisi d'una associació de risc farmacològic ben coneguda i descrita prèviament.
  - Comparació de resultats i discussió metodològica.
  - Anàlisi detallada de les observacions d'increments de risc en la població validada prèviament.

## **Població en estudi**

### **Casos**

Es van definir com a casos aquells pacients de 50 a 95 anys que van ser atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell durant tot l'any 2010 amb motiu d'una fractura de fèmur o pelvis per fragilitat òssia. Es va definir com a data índex del cas el dia de l'admissió a urgències per a ser atesos de la fractura per primer cop.

El flux de la selecció de casos va ser el següent:

- Durant l'any 2010, es van identificar diàriament, a partir dels registres d'activitat d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell, tots els pacients atesos amb motiu d'una fractura òssia.
- Es van excloure aquells casos en els que les fractures eren clarament degudes a traumatismes d'alta intensitat.
- Les fractures restants van ser avaluades per un traumatòleg per tal d'identificar i validar les fractures per fragilitat òssia a partir de les històries clíniques i les radiografies dels malalts.
- Es van seleccionar entre les fractures per fragilitat confirmades aquelles que afectaven el coll de fèmur, la diàfisi femoral, les fractures subtrocantèriques o la pelvis.

### **Controls**

#### **Controls hospitalaris**

Durant l'any 2010, es van identificar diàriament, a partir dels registres d'activitat d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell, com a controls a dos pacients amb edat semblant ( $\pm 3$  anys) i mateix sexe que el cas, que van anar al servei d'urgències de la Corporació en el mateix període que el seu cas corresponent, amb un motiu de consulta principal no relacionat amb una fractura òssia,

amb motius d'admissió independents de les exposicions en estudi. Es va definir com a data índex dels controls hospitalaris el dia de la seva admissió a urgències.

El flux de la selecció de controls va ser el següent:

- Per a cada cas, es van seleccionar com a possibles controls aquells amb el mateix sexe i edat més propera al cas ( $\pm 3$  anys) que haguessin anat al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí el mateix dia ( $\pm 1$  mes) que el seu cas corresponent, amb un motiu de consulta principal no relacionat amb una fractura òssia.
- Entre els potencials controls, es van excloure aquells que tenien motius d'admissió a urgències relacionats directament amb la malaltia o les exposicions en estudi, és a dir, pacients amb motiu de consulta relacionat amb causes traumatològiques, psiquiàtriques, d'hemorràgia digestiva o úlceres gastroduodenal, o per descompensació o complicació diabètica.
- Dels possibles controls, es van seleccionar els dos amb edat i data d'admissió més properes al cas corresponent.

### **Controls ambulatoris**

Per a cada cas, es van triar com a controls ambulatoris quatre pacients amb edat semblant ( $\pm 3$  anys) i mateix sexe que el cas, provinents de la població de referència tributària de ser atesa en cas de malaltia aguda al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí i identificats a partir dels registres electrònics d'activitat assistencial de l'àrea d'atenció primària corresponent. Prèviament, es van seleccionar aquells pacients que tinguessin metge de capçalera assignat al mateix centre d'atenció primària que el cas que haguessin estat visitats un mínim de dues vegades en l'últim any i que van ser atesos de forma ambulatoria als centres d'atenció primària de l'àrea de referència el mateix dia ( $\pm 1$  mes) que els casos corresponents van consultar l'hospital per l'esdeveniment índex, per motius de consulta independents de les exposicions en estudi i sense malalties associades positivament o negativament a les exposicions objecte d'estudi, és a dir, pacients amb motiu principal de consulta en la data índex no relacionat amb causes traumatològiques, psiquiàtriques, d'hemorràgia

digestiva o úlcera gastroduodenal, o per malaltia diabètica. Es va definir com a data índex dels controls ambulatoris el dia d'atenció ambulatoria més proper a la data índex del seu cas aparellat.

El flux de la selecció de controls de la segona fase va ser el següent:

- Grup de control: per a cada cas, es van seleccionar com a possibles controls tots aquells amb el mateix sexe i edat més similar al cas ( $\pm 3$  anys) que haguessin estat visitats als serveis d'atenció primària del Vallès Occidental Est (àrea d'influència de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell) el mateix dia ( $\pm 1$  mes) i en el mateix centre d'atenció primària que corresponia al seu cas, amb un motiu de consulta principal no relacionat amb una fractura òssia.
- Entre els potencials controls, es van excloure aquells que tenien com a motius de visita al centre d'atenció primària codis diagnòstics relacionats directament amb la malaltia o les exposicions en estudi.
- Dels possibles controls, es van seleccionar els quatre amb edat i data de visita més properes al cas corresponent.

## **Font de les dades**

Tant per als casos com per als controls hospitalaris, es van recollir dades relatives als antecedents personals, factors de risc d'osteoporosi i tractament farmacològic rebut en els darrers cinc anys, a partir de la història clínica electrònica del pacient disponible a l'hospital, la història clínica electrònica d'atenció primària i el registre de prescripció electrònica a càrrec de la Seguretat Social de cada pacient. Per a aquells pacients dels que mancava informació en la recollida inicial sobre factors de risc o hàbits tòxics, es va intentar completar les dades que faltaven mitjançant la revisió dels camps de text lliure de les històries clíniques hospitalàries i ambulatories. En aquells subjectes per als que la història hospitalària afegia nova informació respecte de la història de prescripció, aquestes dades es van afegir als registres corresponents.

Per als controls ambulatoris, es van extreure les informacions sobre els antecedents personals, factors de risc d'osteoporosi i tractament farmacològic rebut en els darrers cinc anys a partir de la història clínica electrònica d'atenció primària.

Les dades de consum de medicaments per a la segona fase es van obtenir de la base de dades de prescripció de l'Institut Català de la Salut, vinculant-les a les dades de la història clínica electrònica mitjançant el codi de la targeta sanitària de manera prèvia a l'encriptació de la informació dels pacients i la dissociació de les dades. En aquells casos per als que la història hospitalària incloïa informació sobre exposicions farmacològiques absents a les dades electròniques de prescripció, aquestes dades es van afegir als registres corresponents. En cas de absència de registres vàlids per a la història clínica o respecte de la prescripció pels casos o els controls seleccionats, es van registrar les seves dades bàsiques, es van qualificar com a pèrdues i es van excloure de l'estudi amb els seus casos i/o controls aparellats.

Per la manca de registres electrònics vinculables en aquell moment, no va ser viable obtenir dades ni dels casos ni dels controls sobre exposicions a medicació hospitalària de dispensació ambulatoria, ni sobre les dispensacions sense recepta a càrrec de la Seguretat Social.

## **Control de qualitat**

Totes les fractures per fragilitat incloses a l'estudi van ser prèviament validades per un traumatòleg, que, d'acord a les dades clíniques i radiològiques, va confirmar que es tractava d'una fractura per fragilitat.

Per a cada malalt, es van recuperar les dades disponibles a partir dels registres electrònics font i es van fer llistats descriptius de les dades per tal de detectar possibles valors inconsistents o extrems.

## ***Aspectes ètics***

L'estudi va ser aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí i pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. Es va fer una esmena rellevant per tal d'incloure els controls ambulatoris per a la segona fase de l'estudi, que va ser aprovada de nou pels Comitès Ètics corresponents, prèviament a la seva implementació.

Per a tota la recollida de dades, es va elaborar un registre de casos i controls que relacionava la identitat dels subjectes amb un codi únic identificatiu per l'estudi, de

manera que les dades personals s'han mantingut en tot moment dissociades de les dades de salut recollides i analitzades. En el cas de les històries hospitalàries, el registre es va mantenir independent de la llista d'identificació de malalts i, en el cas de l'extracció de dades procedents de registres electrònics, les dades personals identificatives (codi d'identificació personal) només eren conegudes pel tècnic de salut de l'àrea d'atenció primària que en va fer l'extracció i que, un cop vinculats els registres al codi únic d'identificació de l'estudi, es va eliminar de la base de dades lliurada als investigadors, per tal de garantir l'anonimització de la informació. D'aquesta manera, es va garantir en tot moment la confidencialitat de les dades de tots els participants de l'estudi mitjançant la dissociació de les dades recollides i analitzades, garantint el compliment de la normativa de la Llei Orgànica 15/1999 de Protecció de Dades de caràcter personal.

## ***Anàlisi estadística***

### **Mida de la mostra**

La mida de la mostra va ser inicialment de conveniència, basada en la identificació exhaustiva de tots els casos de fractura de fèmur o pelvis per fragilitat atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell des del gener al desembre del 2010.

En funció del nombre de casos que es preveia recollir i d'una freqüència estimada del 40 % per a l'exposició més prevalent (IBP) en el grup de control, es va estimar que una mostra de 140 casos i 280 controls permetria detectar un increment de risc de fractura per fragilitat de 1,83 o superior, amb una protecció front l'error de tipus 1 del 5 % i un poder del 80 %. Per tal de preveure unes possibles pèrdues del 10 % dels pacients per manca de registres de prescripció o altres causes, el nombre de casos a incloure va ser de 156 casos i de 312 controls.<sup>288,289</sup>

Pel que fa a prevalences d'ús inferiors al 40 %, aquesta mida de la mostra permetria, per exemple, detectar increments de risc de 2 o superiors per a exposicions del 20 % o menys en el grup de control (taula 11).

Taula 11. Associacions mínimes detectables amb una mida de la mostra de 140 casos i 2 controls per cas; poder del 80 % i nivell de significació del 5 %

Prevalença exposició	OR detectable
40 %	1,829
30 %	1,865
20 %	1,984
10 %	2,355
7 %	2,648
5 %	3,013
2 %	4,166

OR: raó de contraris (odds ratio).

Respecte de la robustesa de la mostra per a l'anàlisi multivariant, considerant que es recomana disposar d'un mínim de 10 esdeveniments per variable independent explorada,<sup>290</sup> i que la grandària de la mostra ha de ser, aproximadament, unes 10 vegades el nombre de variables incloses ( $n = 10 \times [k + 1]$ ),<sup>291</sup> es va considerar que la mostra prevista de 140 casos permetria l'exploració de fins a 14 variables o factors predictius independents en aquesta anàlisi logística. Si considerem que les exposicions farmacològiques d'interès representen quatre factors independents, la mostra permetria explorar fins a 10 variables clíniques i epidemiològiques addicionals.

Es va assumir, per tant, que la mostra prevista seria suficient per a detectar increments de risc clínicament rellevants i realitzar una anàlisi multivariant suficientment robusta.

## Poblacions d'anàlisi

A la primera fase de l'estudi, es van recollir un total de 165 casos confirmats de fractura de fèmur o pelvis per fragilitat atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell durant tot l'any 2010. En aquesta primera fase, es van seleccionar simultàniament també dos controls per cas (330 controls), que van ser atesos a urgències durant el mateix període i que no van presentar fractura per



fragilitat, de la mateixa edat i sexe que els casos i amb els criteris de selecció explicats a la secció anterior.

En la segona etapa, es va mantenir el grup de 165 casos identificat a la primera fase, seleccionant un nou grup de control d'origen ambulatori consistent en pacients atesos als centres d'atenció primària de l'àrea de referència dels casos. El motiu d'aquesta segona fase i de la selecció de controls ambulatoris va ser la no confirmació de la validesa interna de l'estudi emprant controls hospitalaris, ja que els resultats observats suggerien un biaix de selecció dels controls provinents del servei d'urgències hospitalàries. En aquest cas, i atesa l'accessibilitat de controls provinents de registres electrònics, es van seleccionar quatre controls per a cada cas; per tant, 660 controls.

No es va fer imputació dels valors ni dels registres que faltaven.

## **Població analitzada**

### **Primera fase**

Dels 165 casos i 330 controls identificats, es van haver d'excloure tres conjunts de casos i controls (en total, tres casos i sis controls; l'1,8 % de la mostra) per manca de dades clíniques o de registres fiables sobre l'ús crònic de medicaments en algun dels subjectes aparellat dins el conjunt. Per tant, la població analitzada inicialment va ser de 162 casos i 324 controls.

### **Segona fase**

Dels 165 casos i 660 controls, es van haver d'excloure 29 conjunts cas-control (en total, 29 casos i 116 controls; el 17,6 % de la mostra) per manca de dades clíniques o de registres fiables sobre l'ús crònic de medicaments en algun dels subjectes aparellats dins el conjunt. Per tant, la població disponible va ser de 136 casos i 544 controls ambulatoris.

Per tal de poder comparar adequadament els resultats de la primera i segona fases, es va repetir l'anàlisi de la primera fase emprant 136 casos i els seus 272 controls hospitalaris corresponents.

## **Variable primària**

La variable principal es va definir com el risc de fractura per fragilitat en funció de les exposicions farmacològiques d'interès; és a dir, en funció de l'exposició crònica (sis o més mesos) a IBP, antidepressius ISRS, glitazones i bisfosfonats.

Els medicaments recollits com a exposicions cròniques s'han classificat per classe terapèutica i nom emprant el diccionari ATC. Addicionalment, s'han creat variables que agrupaven els fàrmacs d'interès com s'indica a la taula 12.

*Taula 12. Codis de les exposicions emprades en l'anàlisi principal*

<b>Grup</b>	<b>Codis ATC</b>
IBP	A02BC
Antidepressius ISRS	N06AB
Antidiabètics orals de tipus glitazona	A10BG
Bisfosfonats	M05BA

*IBP: inhibidors de la bomba de protons; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.*

Per tal de completar l'anàlisi, també es van crear els grups complementaris que es recullen a la taula 13.

*Taula 13. Codis de les exposicions complementàries estudiades*

Grup	Codis ATC
Antiulcerosos no IBP:	A02BA (antagonistes H <sub>2</sub> ) A02BB (misoprostol)
Antidepressius no ISRS:	N06AA (tricíclics) N06AF (IMAO no selectius) N06AG (IMAO-A) N06AX (altres)
Antidiabètics orals no glitazones:	A10BA (biguanides) A10BB i A10BC (sulfonamides) A10BD (combinacions) A10BF (inhibidors de la $\alpha$ -glicosidasa) A10BH (inhibidors DPP4) A10BX (altres no insulínics)
Insulines:	A10A
Antiosteoporòtics no bisfosfonats:	M05 (fàrmacs que afecten l'estructura i la mineralització òssia) A12A (suplements de calci, amb o sense vitamina D) G03XC01 (raloxifè) H05BA (calcitonina) M05BX03 (ranelat d'estronci) H05AA03 (hormona paratiroïdal) H05AA02 (teriparatida)

*IBP: inhibidors de la bomba de protons; IMAO: inhibidors de la monoaminoxidasa; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.*

Tanmateix, el risc de fractura per fragilitat en funció de l'exposició farmacològica a corticoides es va emprar com a control de validesa interna de l'estudi, atès que aquesta associació està clarament descrita i establerta. Per a l'anàlisi, es van classificar per classe terapèutica i nom, emprant el diccionari ATC i, addicionalment, s'han creat variables que agrupaven els corticoides com es mostra a la taula 14.

Taula 14. Codis de les exposicions emprades com a controls de validesa interna

Fàrmacs	Codis ATC
Corticoides sistèmics	H02
Corticoides inhalats	R03A1D
Corticoides intranasals	R01A1, R01A3B
Corticoides dermatològics	D07
Altres corticoides (òtics, oftàlmics)	S01B, S01C, S02B, S02C

L'ús de medicaments en cada població s'ha resumit mitjançant el nombre i la proporció de casos i de controls exposats almenys a un dels fàrmacs en cada grup terapèutic ATC de nivell 1, i en cada grup definit de fàrmacs. S'ha calculat el risc associat a cada exposició mitjançant mètodes multivariants basats en models de regressió logística condicional. S'han calculat models crus (ajustats per als paràmetres d'emparellament dels casos i els controls) i dos tipus de models ajustats: un primer model ajustat per variables d'emparellament i també pels dos factors de risc específics de fractures amb diferències significatives entre els grups en l'anàlisi univariant (antecedent de fractures prèvies i osteoporosi), i un segon model ajustat on es van afegir a aquests dos factors de risc que també van mostrar diferències significatives entre els grups un indicador inespecífic de morbiditat (nombre de medicacions en la data índex  $\geq 4$ ) i la diabetis *mellitus* (DM), que mostrava diferències significatives entre els grups i també s'ha descrit l'associació de risc incrementat de fractures.

Les associacions s'han expressat com a estimacions de riscos ajustades per edat i sexe i el seu IC del 95 % per als grups d'exposició definits i els seus complementaris.

S'ha fet una descripció quantitativa dels temps d'exposició quan s'ha disposat d'aquesta informació. Per a la variable de risc de fractura per fragilitat, s'ha analitzat tant el risc associat a qualsevol exposició prèvia, independent de la seva durada, com la dependència de la dosi en funció de la durada de l'exposició i de la dosi acumulada. S'han explorat les finestres de risc de l'exposició en funció del temps des de l'inici de l'exposició fins a la fractura. Tant per a les utilitzacions discontinuades o intermitents de medicaments com per a les continuades, s'ha calculat l'exposició total acumulada, que s'ha emprat en l'anàlisi de sensibilitat per al càlcul de riscos. S'han fet test de tendència

per avaluar l'associació dels riscos en relació a increments i decrements d'exposició avaluada en tercils quan la freqüència de l'exposició ho ha permès.

## **Variables secundàries**

S'han descrit i analitzat totes les variables demogràfiques i algunes variables basals: el gènere, l'edat i determinats paràmetres de la història clínica, incloent-hi factors modificadors del risc de fractures independents de les exposicions farmacològiques d'interès i antecedents associats a osteoporosi secundària (taula 15).

*Taula 15. Variables secundàries*

<b>Variables secundàries</b>	
IMC	DMO baixa coneguda
Fumador actual, mai fumador o exfumador	Consum d'alcohol > 30 g/dia
Antecedent de fractura prèvia (no traumàtica)	Artritis reumatoide
Diabetis de tipus 1	Osteogènesi imperfecta en adults
Hipertiroïdisme crònic no tractat	Hipogonadisme, menopausa abans dels 45 anys
Malnutrició crònica o malabsorció	Malaltia crònica del fetge

*DMO: densitat mineral òssia; IMC: índex de massa corporal.*

Per a la descripció de variables contínues, s'ha utilitzat la mitjana, la mediana, la DE i l'IC del 95 %. Per a la descripció de variables categòriques, s'ha utilitzat el nombre i el percentatge de pacients per categoria de resposta.

## **Nivell de significació**

Les associacions s'han expressat com a estimacions de riscos ajustades per edat i sexe i el seu IC del 95 %. En general, les anàlisis han estat de tipus exploratori, cercant associacions desconegudes. En aquest tipus d'estudis amb comparacions múltiples, la probabilitat de trobar associacions significatives que en realitat siguin degudes a l'atzar sol ser superior a l'estàndard del 5 %. La credibilitat de les troballes, no obstant, depèn no només de la significació, sinó també de la magnitud de l'associació i de la plausibilitat biològica.

*Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia*

## **Programa estadístic**

Per a l'anàlisi de les dades, s'ha fet servir el paquet estadístic SAS System, versió 9.2.

## RESULTATS

### *Mida de la mostra estudiada i denominadors emprats*

Durant l'any 2010, a partir del registre diari d'activitat, es van identificar 400 pacients de 50 a 95 anys que van ser atesos al servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell amb codis diagnòstics de fractures de columna vertebral dorsal i/o lumbar, coll del fèmur, subtrocanterianes, de la diàfisi femoral, de turmell, de cúbit i radi distals, de costelles i de terç proximal de l'húmer. La distribució de les fractures recollides es mostra a la taula 16.

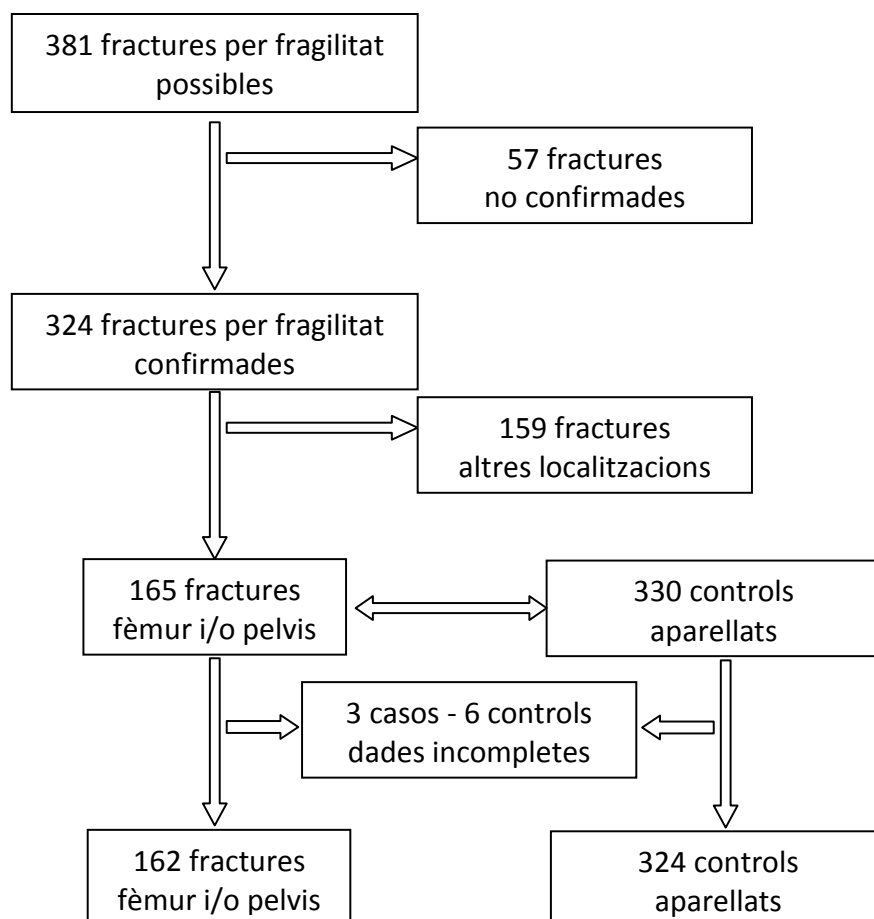
*Taula 16. Possibles fractures per fragilitat identificades a urgències l'any 2010*

Localització	Nombre de casos (%)	Localització	Nombre de casos (%)
Canell	136 (34,0)	Extremitats superiors	206 (51,5)
Húmer, colze	70 (17,5)		
Pelvis, pubis o fèmur	167 (41,8)	Extremitats inferiors	168 (42,0)
Turmell	1 (0,3)		
Costelles	25 (6,3)	Altres	26 (6,5)
Vertebrals	1 (0,3)		
<b>TOTAL</b>	<b>400 (100)</b>	<b>TOTAL</b>	<b>400 (100)</b>

Un cop excloses les fractures atribuïdes en la història clínica a impactes d'alta intensitat, 381 casos es van considerar com a possibles fractures per fragilitat. D'aquests casos, 324 van ser confirmats per metges traumatòlegs com a pacients amb fractures per fragilitat d'acord amb la història clínica i les radiografies. D'aquests, 165 van correspondre a fractures de fèmur i/o pelvis, que es van seleccionar per a l'estudi, ja que requereixen forçosament atenció hospitalària i, per tant, es podia considerar que la mostra de casos era exhaustiva.

Es van seleccionar per a cada cas dos controls (330 en total) de la mateixa edat i sexe, atesos al mateix servei d'urgències el mateix dia ( $\pm 1$  mes) per motius diferents a causes traumatològiques, psiquiàtriques, hemorràgia digestiva, úlcera gastroduodenal o descompensació diabètica. Es va fer una recollida de dades retrospectiva per als casos i els controls a partir de les històries clíniques electròniques de l'hospital i d'atenció primària. Un cop obtinguts els registres corresponents de medicació, es van haver

d'excloure tres casos i sis controls per manca d'informació farmacològica. Finalment, a la primera fase, es van estudiar un total de 486 pacients (162 casos i 324 controls). En el gràfic de la figura 15, es resumeix el flux de selecció de subjectes.



*Figura 15. Selecció de subjectes a la primera fase de l'estudi.*

En la segona fase de l'estudi, es van identificar un total de 660 controls ambulatoris per als 165 casos inicials; es van haver d'excloure 29 conjunts de casos i controls (29 casos i 116 controls) per manca de dades bàsiques dels controls per a confirmar l'emparellament amb els casos, o per garantir la fidelitat de les dades sobre les exposicions. Tanmateix, per mantenir la comparabilitat entre les dues fases de l'estudi, es va optar per eliminar aquests casos i controls també de la població analitzada a la primera fase a les taules comparatives.



Per tant, la població estudiada en aquesta segona fase ha estat de 952 pacients (136 casos, 272 controls hospitalaris i 544 controls ambulatoris). Per tal de permetre una comparació directa dels resultats, els resultats principals del present treball faran referència a aquests 952 pacients, a excepció d'un resum dels resultats bàsics de la primera fase. En el gràfic de la figura 16, es resumeix el flux de pacients en aquesta segona fase.

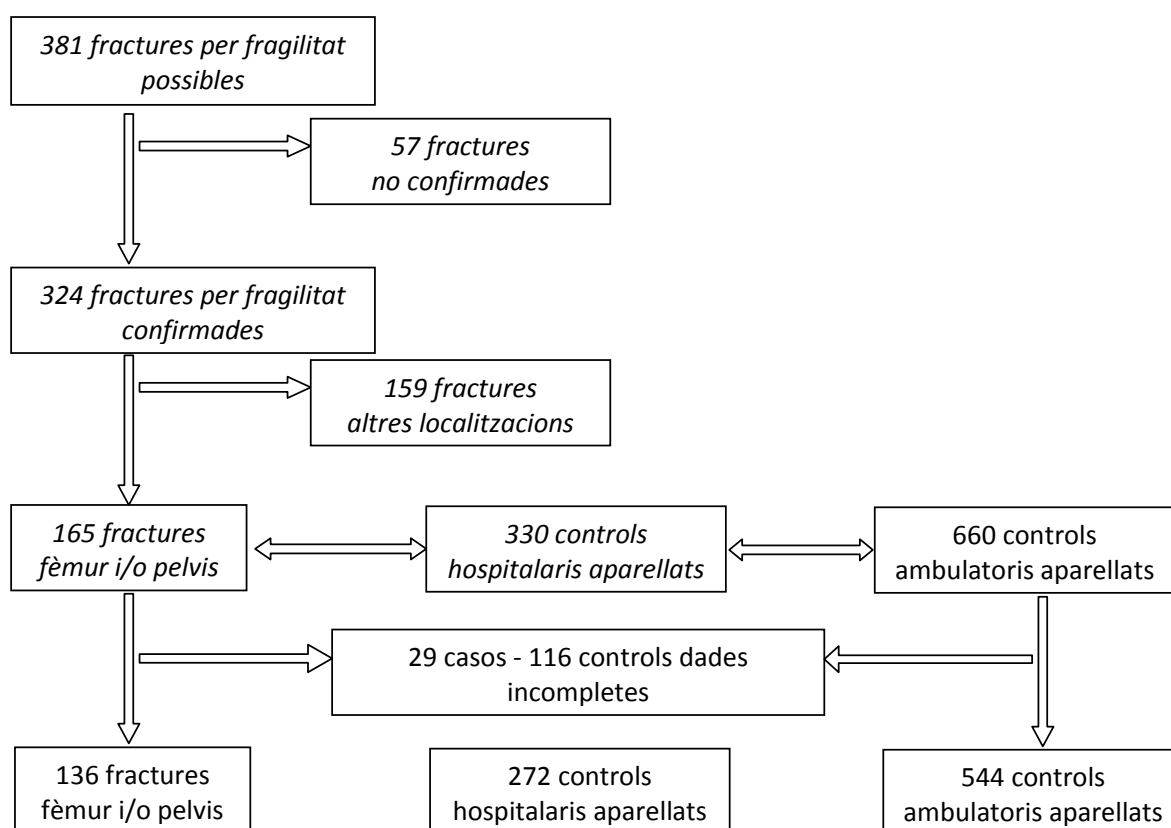


Figura 16. Selecció de subjectes a la segona fase de l'estudi.

## ***Primera fase de l'estudi***

### **Descripció de la població**

L'estudi va incloure inicialment un total de 162 pacients amb fractures de fèmur i/o pelvis confirmades com a fractures per fragilitat, majoritàriament, dones. La fractura més prevalent va ser la de fèmur tant en homes com en dones, essent la fractura de pelvis o pubis molt menys incident, sobretot, en homes (5,3 %) (taula 17).

*Taula 17. Casos: localització de les fractures*

Característica	Homes		Dones		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pelvis o pubis	2	5,3	25	20,2	27	16,67
Fèmur	36	94,7	99	79,8	135	83,33
Total	38	100	124	100	162	100,00

Per a cada cas, es van seleccionar dos controls de la mateixa edat i sexe que ingressaven al servei d'urgències i que el seu motiu d'ingrés fos una malaltia no relacionada amb les fractures o amb les exposicions d'interès. El nombre de controls seleccionats va ser de 324. La mitjana d'edat també va ser de 82,25 (DE: 8,70). La procedència dels controls va ser molt majoritàriament de l'àrea mèdica (82,4 %), seguida de malalts quirúrgics (10,8 %); la distribució va ser semblant tant en el cas dels homes com de les dones (taula 18).

*Taula 18. Procedència dels controls*

Servei de procedència	DONA		HOME	
	N	%	N	%
Cirurgia general	29	11,7	6	7,9
Ginecologia i obstetrícia	3	1,2	0	0
Medicina general	202	81,5	66	86,8
Traumatologia i ortopèdia	14	5,6	4	5,3

Els diagnòstics d'ingrés dels controls, per ordre de freqüència, es mostren a la taula 19.

Taula 19. Diagnòstics dels motius de consulta dels controls (freqüència  $\geq 1$  %)

Diagnòstic agrupat	N	%	% acumulat
Malaltia respiratòria	61	18,83	18,83
Malaltia cardíaca	44	13,58	32,41
Ingrés per estudi	20	6,17	38,58
Malaltia urològica	19	5,86	44,44
Pèrdua de consciència	16	4,94	49,38
Gastroenteritis aguda	14	4,32	53,70
Trastorn otorinolaringològic	12	3,70	57,40
Agitació, confusió	12	3,70	61,10
Accident vascular cerebral	12	3,70	64,80
Infecció cutània	11	3,40	68,20
Dolor osteoarticular	10	3,09	71,29
Traumatismes i ferides	9	2,78	74,07
Abdomen quirúrgic	9	2,78	76,85
Vertigen	8	2,47	79,32
Dolor toràcic	7	2,16	81,48
Dolor abdominal	7	2,16	83,64
Hipertensió arterial	6	1,85	85,49
Malaltia vascular	5	1,54	87,03
Anasarca, edemes	5	1,54	88,57
Insuficiència renal	4	1,23	89,80
Restrenyiment	4	1,23	91,03
Convulsions	4	1,23	92,26
Altres*	26	8,02	100
TOTAL	324	100	

\*Freqüència inferior a 4.

Més d'un terç dels controls van ser malalts que el seu motiu de consulta va ser una infecció pulmonar i/o una descompensació d'una malaltia respiratòria prèvia, o bé un episodi d'insuficiència cardíaca. Un 6 % dels casos van consultar el servei d'urgències per una sèrie de símptomes diversos com ara síndrome tòxica, anèmia o empitjorament de l'estat general que precisaven estudi, sense un diagnòstic específic.

La mitjana d'edat dels pacients va ser de 82,25 (DE: 8,70) anys. Respecte de les característiques morfomètriques, aquestes dades només van estar disponibles per un 30 % de la població i, en els que les tenien, hi va haver una tendència a que l'IMC fos

més baix en els casos; en la distribució per sexes, l'IMC de les dones va tendir a ser més alt (taules 20 i 21).

Taula 20. Descripció de les característiques de la població estudiada

Característica		Controls N = 324		Casos N = 162	
		N	%	N	%
Gènere	Dona	248	76,5	124	76,5
	Home	76	23,5	38	23,5
Edat (anys)	[51-80]	110	34	55	34
	[81-87]	118	36,4	59	36,4
	[88-95]	96	29,6	48	29,6
		<b>Mitjana</b>	<b>DE</b>	<b>Mitjana</b>	<b>DE</b>
Edat (anys)		82,25	8,7	82,25	8,7
Pes (kg)		68,93	13,56	66,03	12,53
Talla (cm)		155,17	8,96	152,61	7,66
IMC		28,86	5,68	27,89	5,21

DE: desviació estàndard; IMC: índex de massa corporal.

Taula 21. Característiques de la població segons el gènere

Variable	Dones			Homes		
	Controls	Casos	Total	Controls	Casos	Total
	N = 248	N = 124	N = 372	N = 76	N = 38	N = 114
EDAT (valor $p$ )			1,0000			1,0000
Nombre d'observacions	248	124	372	76	38	114
Mitjana	82,46	82,46	82,46	81,55	81,55	81,55
Desviació estàndard	8,64	8,66	8,64	8,91	8,97	8,89
IMC (valor $p$ )			0,3810			0,5504
Nombre d'observacions	79	33	112	23	7	30
Mitjana	29,27	28,19	28,95	27,44	26,47	27,21
Desviació estàndard	6,19	5,21	5,92	3,13	5,34	3,67

DE: desviació estàndard; IMC: índex de massa corporal.

Pel que fa als hàbits tòxics, no es van observar diferències significatives entre casos i controls en l'antecedent de consum d'alcohol o tabac, ni en la quantitat d'alcohol consumida en un o altre grup (taula 22).

Taula 22. Població estudiada. Hàbits tòxics

Característica		Controls N = 324		Casos N = 162		OR	IC del 95 %
		N	%	N	%		
Hàbit tabàquic	No consta/no fumador	284	87,7	145	89,5	1	-
	Fumador actiu	10	3,1	8	4,9	1,46	[0,55-3,91]
	Exfumador	30	9,3	9	5,6	0,55	[0,23-1,28]
Consum d'alcohol	No consta/no bevedor	300	92,6	152	93,8	1	-
	Bevedor lleu	23	7,1	7	4,3	0,65	[0,27-1,56]
	Bevedor moderat	1	0,3	3	1,9	5,21	[0,53-50,85]

IC: interval de confiança.

## Factors de risc de fractures

Pel que fa als antecedents de factors de risc de fractures per fragilitat a la població estudiada, es mostren en la taula 23.

Taula 23. Característiques de la població estudiada: factors de risc de fractures

Característica	Controls N = 324		Casos N = 162		OR	IC del 95 %	
	N	%	N	%			
Fractura prèvia	62	19,1	77	47,5	3,83	[2,53-5,79]	<0,001
Artritis reumatoide	2	0,6	1	0,6	1	[0,09-11,11]	1,000
Osteoporosi	12	3,7	24	14,8	4,52	[2,20-9,30]	<0,001
Menopausa precoç	4	1,2	5	3,1	2,55	[0,67-9,61]	0,168
Neoplàsia	40	12,3	21	13,0	1,06	[0,60-1,86]	0,845
Diabetis	95	29,3	51	31,5	1,11	[0,74-1,67]	0,624
Hipertiroidisme	6	1,9	4	2,5	1,34	[0,37-4,82]	0,652
Malnutrició	5	1,5	4	2,5	1,62	[0,43-6,10]	0,479
Malabsorció*	2	0,6	0	0	-	-	-
Malaltia hepàtica crònica	11	3,4	10	6,2	1,87	[0,78-4,50]	0,162

\*El càlcul d'OR no aplica, ja que no hi ha cap cas a la categoria exposada.

OR: raó de contraris (odds ratio); IC: interval de confiança.

L'antecedent de fractura prèvia es va referir molt més freqüentment entre els casos (47,5 %) que entre els controls (19,1 %), amb diferències significatives i un increment del risc associat a la presència de l'antecedent amb una OR de 3,83 (IC del 95 % del 2,53 al 5,79). De manera semblant, l'antecedent d'osteoporosi coneguda va ser molt més

freqüent entre els casos (14,8 %) que entre els controls (3,7 %), amb diferències significatives i un OR associada de 4,52 (IC del 95 % del 2,20 al 9,30) per a la presència d'aquest antecedent. Cap altre antecedent va mostrar diferències significatives entre els grups, si bé hi va haver una discreta tendència cap a un augment del risc associat a l'antecedent de malaltia hepàtica crònica i a la referència a menopausa precoç a la història clínica. Molts dels antecedents van ser referits només anecdòticament a la història clínica, com ara els antecedents de malnutrició o artritis reumatoide; cal destacar que l'absència d'informació a la història es va considerar a efectes de l'anàlisi com absència del factor.

## **Utilització de medicaments**

### **Descripció general**

Dels 486 subjectes estudiats, 409 (84 %) tenien registres corresponents a prescripcions de medicació crònica, actual o passada. Els controls tenien un nombre superior de medicacions que els casos, sense diferències significatives (taula 24).

*Taula 24. Utilització de medicaments en la població estudiada*

	<b>Controls N = 324</b>	<b>Casos N = 162</b>	<b>Significació</b>
Alguna medicació crònica	277 (85,5 %)	132 (81,5 %)	$p = 0,2535$
Nombre de medicacions/pacient (mitjana (DE))	11,75 (6,53)	10,74 (6,31)	$p = 0,1024$
IC del 95 %	10,98-12,52	9,66-11-83	

*DE: desviació estàndard; IC: interval de confiança.*

Les medicacions més freqüentment prescrites, segons el seu codi ATC, van ser les del grup N, seguides de les del grup C, el grup A, el grup B, el grup M i les del grup R. Hi va haver diferències significatives en la proporció de pacients exposats als fàrmacs dels grups C, R i J, que van ser en tots els casos més freqüents entre els controls (taula 25 i figs. 17 i 18).

Taula 25. Nombre de pacients exposats almenys a un fàrmac inclòs en la categoria

ATC	Descripció: grup anatòmic	Controls N = 324		Casos N = 162		OR	IC del 95 %
		N	%	N	%		
A	Aparell digestiu i metabolisme	230	71	113	69,8	0,94	0,62-1,42
B	Sang i òrgans hematopoètics	173	53,4	84	51,9	0,94	0,64-1,37
C	Aparell cardiovascular	245	75,6	105	64,8	0,59	0,39-0,90
D	Teràpia dermatològica	43	13,3	18	11,1	0,82	0,45-1,47
G	Teràpia genitourinària/hormones sexuals	34	10,5	12	7,4	0,68	0,34-1,36
H	Teràpia hormonal	52	16,0	19	11,7	0,69	0,40-1,22
J	Teràpia antiinfecciosa per via sistèmica	53	16,4	10	6,2	0,34	0,17-0,68
L	Teràpia antineoplàstica	7	2,2	2	1,2	0,57	0,12-2,76
M	Aparell locomotor	131	40,4	60	37,0	0,87	0,59-1,28
N	Sistema nerviós	236	72,8	118	72,8	1,00	0,65-1,53
P	Antiparasitaris	1	0,3	1	0,6	2,01	0,12-32,28
R	Aparell respiratori	112	34,6	36	22,2	0,54	0,35-0,84
S	Òrgans dels sentits	81	25	40	24,7	0,98	0,64-1,52
V	Varis	4	1,2	1	0,6	0,50	0,06-4,48

IC: interval de confiança; OR: raó de contraris (odds ratio).

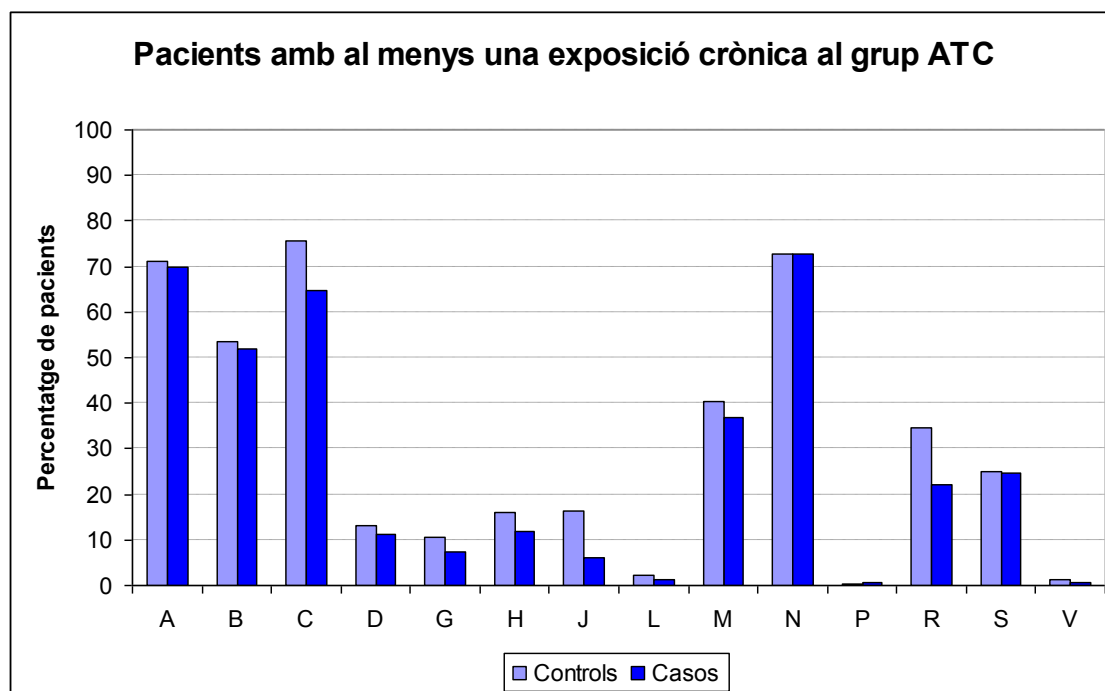


Figura 17. Exposició a almenys un fàrmac dins la categoria ATC de primer nivell.

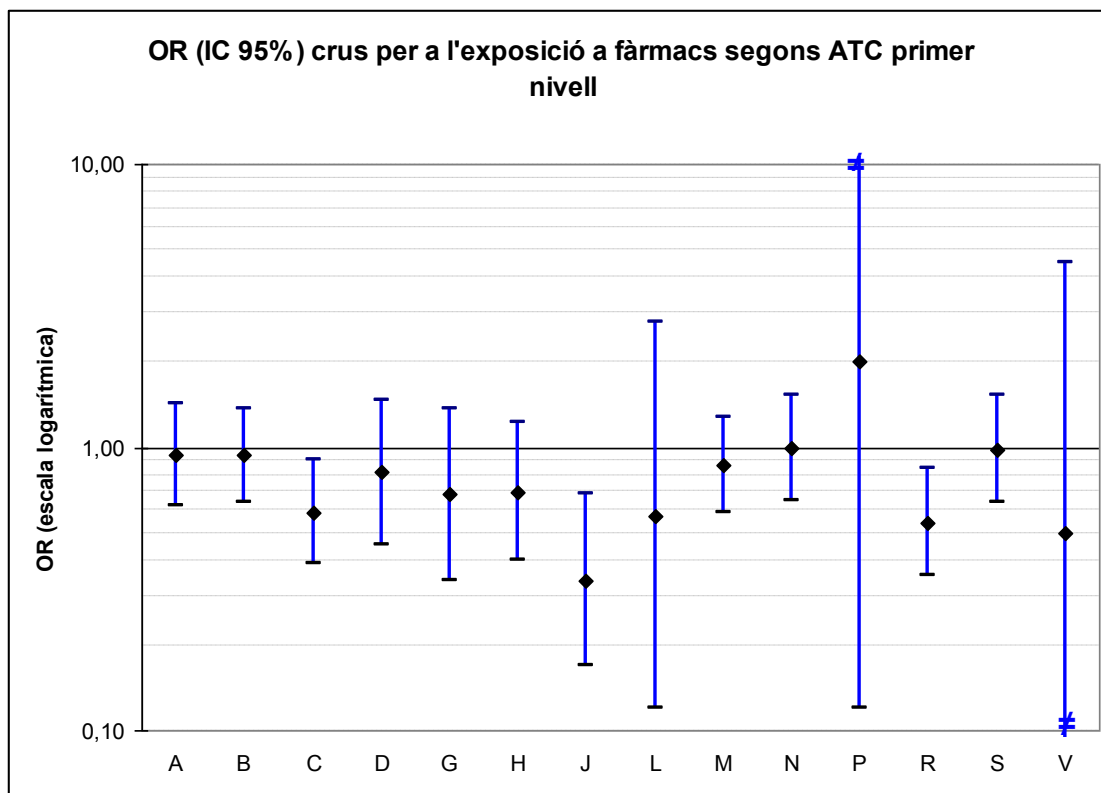


Figura 18. Odds ratios (OR) crues per a exposicions a les categories ATC de primer nivell. IC: interval de confiança.

### Exposicions als grups d'interès

Respecte dels grups d'interès, les dades d'exposició i les durades referides es descriuen a continuació (taules 26 i 27). No es van observar diferències significatives en la durada de les exposicions en els subjectes exposats a les medicacions, si bé, els IBP van mostrar una tendència envers una exposició més perllongada entre els casos que entre els controls.



Taula 26. Dades d'exposició dels grups farmacològics d'interès

Grups farmacològics d'interès	Controls N = 324		Casos N = 162		p
	N	%	N	%	
Antiulcerosos IBP	177	55	87	5	0,9208
Antidepressius ISRS	68	21	40	25	0,4265
Antidiabètics orals de tipus glitazona	1	0	1	1	1,0
Bisfosfonats	40	12	21	13	0,8874
Antiulcerosos sistèmics no IBP	12	4	4	2	0,5966
Antidepressius no ISRS	32	10	20	12	0,4422
Antidiabètics orals de tipus no glitazona	50	15	29	18	0,5191
Insulines	18	6	11	7	0,6907
Antiosteoporòtics no bisfosfonats	58	18	22	14	0,2499

IBP: inhibidors de la bomba de protons; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; p: valor de significació.

Taula 27. Durada de les exposicions als grups farmacològics d'interès

Durada de les exposicions (p per a la comparació entre grups)	Controls N = 324	Casos N = 162	p
<b>Antiulcerosos IBP – N, p</b>	177	87	0,0778
Mitjana (DE) (dies)	611,34 (731,43)	691,54 (702,34)	
IC del 95 % de la mitjana	502,84-719,84	541,85-841,23	
<b>Antiulcerosos sistèmics no IBP – N, p</b>	12	4	0,4090
Mitjana (DE) (dies)	343,17 (539,73)	96,50 (91,18)	
IC del 95 % de la mitjana	0,24-686,09	-48,59-241,59	
<b>Antidepressius ISRS – N, p</b>	68	40	0,7223
Mitjana (DE) (dies)	640,31 (765,64)	561,80 (629,17)	
IC del 95 % de la mitjana	454,98-825,63	360,58-763,02	
<b>Antidepressius no ISRS – N, p</b>	32	20	0,8736
Mitjana (DE) (dies)	457,22 (619,00)	324,85 (295,93)	
IC del 95 % de la mitjana	234,05-680,39	186,35-463,35	
<b>Antidiabètics orals de tipus glitazona – N, p</b>	1	1	NA
Mitjana (DE) (dies)	3,00 (-)	237,00 (-)	
<b>Antidiabètics orals de tipus no glitazona – N, p</b>	50	29	0,3171
Mitjana (DE) (dies)	532,90 (759,72)	613,00 (757,07)	
IC del 95 % de la mitjana	316,99-748,81	325,03-900,97	
<b>Insulines – N, p</b>	18	11	0,9822
Mitjana (DE) (dies)	526,00 (482,50)	665,18 (687,23)	
IC del 95 % de la mitjana	286,06-765,94	203,50-1126,87	
<b>Bisfosfonats – N, p</b>	40	21	0,3061
Mitjana (DE) (dies)	490,43 (564,17)	697,05 (672,26)	
IC del 95 % de la mitjana	309,99-670,86	391,04-1003,06	
<b>Antiosteoporòtics no bisfosfonat s– N, p</b>	58	22	0,7678
Mitjana (DE) (dies)	470,21 (552,77)	574,36 (579,15)	
IC del 95 % de la mitjana	324,86-615,55	317,58-831,15	

DE: desviació estàndard; IBP: inhibidors de la bomba de protons; IC: interval de confiança; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; N: grandària de la mostra; NA: no aplicable; p: valor de significació.

L'anàlisi del risc de fractures associat a cadascun dels grups d'interès es descriu en detall a continuació.

### **Inhibidors de la bomba de protons**

No es va observar cap augment de risc associat a l'exposició a IBP. L'anàlisi de la durada de l'exposició categoritzada en tercils tampoc va mostrar cap tendència significativa (taula 28).

*Taula 28. Anàlisi del risc de fractures associat a inhibidors de la bomba de protons*

Antiulcerosos IBP	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	177	54,6	87	53,7	0,96	0.66-1.41	0,847
Risc en funció de la durada							
Tercil inferior (referència)	147	45,4	75	46,3	-	-	1
Tercil mig	74	22,8	28	17,3	0,74	0.44-1.24	0,256
Tercil superior	103	31,8	59	36,4	1,12	0.73-1.72	0,593

*IBP: inhibidors de la bomba de protons; IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.*

Es va analitzar també l'exposició a antiulcerosos sistèmics no IBP com a anàlisi de sensibilitat. Tampoc es va observar cap associació significativa per a l'exposició a aquest grup. La baixa prevalença d'exposició va impedir fer una anàlisi de l'efecte de la durada de l'exposició (taula 29).

*Taula 29. Anàlisi del risc de fractures associat a antiulcerosos no inhibidors de la bomba de protons*

Antiulcerosos no IBP	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	12	3,7	4	2,5	0,66	0,21-2,07	0,475

*IBP: inhibidors de la bomba de protons; IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.*

### **Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina**

No es va observar cap augment de risc associat a l'exposició a ISRS. L'anàlisi de la durada de l'exposició es va explorar considerant com a rellevant una durada mínima de sis mesos; aquesta anàlisi tampoc va mostrar cap tendència significativa. L'exploració d'un possible risc associat a l'exposició en el moment de la data índex tampoc va mostrar un efecte significatiu (taula 30).

*Taula 30. Anàlisi del risc de fractures associat a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina*

Antidepressius ISRS	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	68	21,0	40	24,7	1,23	0,79-1,93	0,355
Risc en funció de la durada de l'exposició							
<6 mesos (referència)	275	84,9	135	83,3	-	-	1
≥6 mesos	49	15,1	27	16,7	1,12	0,67-1,87	0,659
Risc en funció de l'exposició vigent en la data índex							
No actual o mai exposats (referència)	263	81,2	126	77,8	-	-	1
Exposició actual en la data índex	61	18,8	36	22,2	1,23	0,77-1,96	0,378

IC: interval de confiança; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

Es va analitzar també l'exposició a antidepressius no ISRS com a anàlisi de sensibilitat. Tampoc es van observar associacions significatives per a l'exposició a aquest grup, ni en funció de la durada de l'exposició superior a sis mesos, ni tampoc un efecte de l'exposició en el moment de la data índex (taula 31).

*Taula 31. Anàlisi del risc de fractures associat a antidepressius no inhibidors de la recaptació de serotonina*

Antidepressius no ISRS	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	32	9,9	20	12,3	1,29	0,71-2,33	0,407
Risc en funció de la durada de l'exposició							
<6 mesos (referència)	309	95,4	151	93,2	-	-	1
≥6 mesos	15	4,6	11	6,8	1,50	0,67-3,35	0,231
Risc en funció de l'exposició vigent en la data índex							
No actual o mai exposats (referència)	296	91,4	145	89,5	-	-	1
Exposició actual en la data índex	28	8,6	17	10,5	1,24	0,66-2,34	0,507

IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

### **Antidiabètics de tipus glitazona**

La prevalença d'ús de glitazones a la nostra població va ser anecdòtica; només es van trobar dos subjectes exposats a aquests fàrmacs, un cas i un control. Amb aquestes dades, no es va observar cap augment de risc, ni es va poder fer cap estudi de la durada de l'exposició (taula 32).

Taula 32. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics orals de tipus glitazona

Antidiabètics orals de tipus glitazona	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	1	0,3	1	0,6	2,01	0,12-32,28	0,623

IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

Es va analitzar també l'exposició a antidiabètics orals no glitazones, i a insulina, com a anàlisis complementàries de sensibilitat. Tampoc es van observar associacions significatives per a l'exposició a aquests grups (taula 33).

Taula 33. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics no glitazones

Antidiabètics no glitazones	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
Antidiabètics orals no glitazones							
OR ajustada per edat i sexe	50	15,4	29	17,9	1,19	0,72-1,97	0,487
Insulines							
OR ajustada per edat i sexe	18	5,6	11	6,8	1,24	0,57-2,69	0,589

IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

### **Bisfosfonats**

No es va observar cap augment o disminució de risc associat a l'exposició a bisfosfonats. L'anàlisi de la durada de l'exposició es va explorar considerant com a punts de tall la durada fins a tres anys, entre tres i cinc anys i superior a cinc anys; en aquestes dues darreres categories de durada perllongada, es van incloure molt pocs malalts i l'anàlisi tampoc va mostrar cap tendència significativa (taula 34).

Taula 34. Anàlisi del risc de fractures associat a bisfosfonats

Medicament	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	40	12,3	21	13	1,06	0,60-1,86	0,845
Risc en funció de la durada							
De 0 a 3 anys (referència)	320	98,8	157	96,9	-	-	1
Més de 3 anys fins 5 anys	1	0,3	2	1,2	4,08	0,37-45,30	0,253
Més de 5 anys	3	0,9	3	1,9	2,04	0,41-10,21	0,387

IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

Es va analitzar també l'exposició a antiosteoporòtics no bisfosfonats com a anàlisi de sensibilitat. Tampoc es van observar associacions significatives per a l'exposició a aquest grup (taula 35).

Taula 35. Anàlisi del risc de fractures associat a antiosteoporòtics no bisfosfonats

Antiosteoporòtics no bisfosfonats	CONTROLS		CASOS		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
OR ajustada per edat i sexe	58	17,9	22	13,6	0,72	0,42-1,23	0,227

IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

Degut a la manca de significació en aquests grups de fàrmacs, no es va procedir a l'anàlisi detallada per principis actius.

## Validesa interna del model

Per tal d'explorar la validesa interna de l'estudi, es va comparar l'exposició a qualsevol tipus de corticoides i també als corticoides sistèmics, inhalats, intranasals i d'altre tipus entre els casos i els controls. Els resultats, mostrats a la taula 36, no van confirmar un increment de risc associat a l'exposició crònica a corticoides sistèmics ni inhalats.

Taula 36. Exploració de la validesa interna del model: exposició a corticosteroides

	Controls		Casos		OR	IC del 95 %	p
	N	%	N	%			
Qualsevol corticoide	87	26,9	27	16,7	0,545	0,337-0,881	0,0133
Corticoides sistèmics	19	5,9	6	3,7	0,618	0,242-1,577	0,3139
Corticoides inhalats	56	17,3	11	6,8	0,349	0,177-0,686	0,0023
Corticoides nasals	9	2,8	3	1,9	0,661	0,176-2,475	0,5382
Altres corticoides tòpics	26	8,0	15	9,3	1,170	0,601-2,273	0,6446

IC: interval de confiança; N: grandària de la mostra; OR: raó de contraris (odds ratio); p: valor de significació.

L'observació d'una tendència inversa a la descrita en altres poblacions i confirmada en molts models es va considerar com a una manca de validesa interna del model, probablement, associada a un biaix de selecció dels controls.

## ***Segona fase de l'estudi***

### **Descripció de la població**

Com a resultat de la selecció de controls ambulatoris, es van incloure 544 controls ambulatoris nous en l'estudi, aparellats a 136 casos (quatre controls per cas). Es van haver d'excloure 29 casos i els seus corresponents controls hospitalaris respecte de la primera fase (116 controls) per tal de mantenir poblacions comparables. Del total de la població estudiada, un 79 % dels subjectes van ser dones amb una mitjana d'edat de 82 anys (taula 37). Atès que el disseny era emparellat, no hi van haver diferències d'edat ni sexe entre els grups estudiats.

Taula 37. Dades demogràfiques, segona fase

Característica	Controls_H n = 272	Controls_AP n = 544	Casos n = 136	p global	p Contr ols	p H-Cas	p AP- Cas
Sexe				1,000	1,000	1,000	1,000
Dona	216 (79,4 %)	432 (79,4 %)	108 (79,4 %)				
Home	56 (20,6 %)	112 (20,6 %)	28 (20,6 %)				
Edat, mitjana(DE)	82,35 (8,7)	82,28 (8,59)	82,35 (8,7)	0,993	0,915	1,000	0,934
Edat (tercils)				1,000	1,000	1,000	1,000
Tercil inferior [51-65] (anys)	92 (33,8 %)	184 (33,8 %)	46 (33,8 %)				
Tercil mig [66-81] (anys)	98 (36,0 %)	196 (36,0 %)	49 (36,0 %)				
Tercil superior [82- 95] (anys)	82 (30,1 %)	164 (30,1 %)	41 (30,1 %)				

AP: atenció primària; DE: desviació estàndard; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació.

Es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups per als valors d'IMC ( $p = 0,049$ ), a expenses de diferències significatives entre els dos grups de control ( $p = 0,031$ ), atribuïbles a un valor més elevat en els controls hospitalaris; en canvi, els valors van ser molt semblants entre els controls ambulatoris i els casos (taula 38).

Taula 38. Dades morfomètriques, segona fase

Antecedent	Controls_ H n = 272	Controls_ AP n = 544	Casos n = 136	p global	p Contro ls	p H-Cas	p AP- Cas
Pes, mitjana (DE)	68,53 (13,69)	67,52 (13)	65 (11,61)	0,287	0,497	0,118	0,195
Talla, mitjana (DE)	154,19 (8,70)	155,50 (8)	152,36 (7,83)	0,085	0,220	0,282	0,033
IMC, mitjana (DE)	29,33 (5,84)	27,55 (4,87)	27,55 (4,90)	0,049	0,031	0,115	0,819
IMC							
Dones (p)				0,036	0,022	0,143	0,970
Denominador	216	432	108				
Nombre d'observacions	73	155	29				
Mitjana (DE)	29,75 (6,15)	27,83 (5,01)	27,87 (4,78)				
Homes (p)				0,751	0,841	0,570	0,485
Denominador	56	112	28				
Nombr d'observacions	14	31	6				
Mitjana (DE)	27,11 (3,09)	27,35 (4,11)	25,98 (5,67)				

AP: atenció primària; DE: desviació estàndard; H: hospitalaris; IMC: índex de massa corporal; n: grandària de la mostra; p: valor de significació.

La distribució per sexe mostra que l'IMC de les dones va ser diferent entre els grups, atribuïble a que els controls hospitalaris van tenir un IMC més elevat respecte dels controls ambulatoris; els controls ambulatoris i els casos van tenir valors molt semblants. En l'anàlisi dels valors d'IMC dels homes, no es van veure diferències significatives.

### Factors de risc de fractures

A partir de les històries clíniques, es van recuperar dades sobre hàbit tabàquic i/o enèdic, assumint que els valors omesos corresponien a absència de l'hàbit tòxic en qüestió. Es van observar percentatges semblants de fumadors actius en els tres grups, i diferències significatives en el percentatge d'exfumadors per als controls ambulatoris (1,1 %) respecte dels controls hospitalaris (8,1 %) i els casos (6,6 %). Respecte de l'hàbit enèdic, es van observar diferències significatives entre els casos i els controls ambulatoris en la distribució dels percentatges de bevedors lleus i moderats (taula 39).



Taula 39. Hàbits tòxics, segona fase

Antecedent	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Hàbit tabàquic				0,000	0,000	0,756	0,000
No fumador/no consta	241 (88,6 %)	522 (96,0 %)	121 (89,0 %)				
Fumador actiu	9 (3,3 %)	16 (2,9 %)	6 (4,4 %)				
Exfumador	22 (8,1 %)	6 (1,1 %)	9 (6,6 %)				
Hàbit enòlic				0,075	0,261	0,251	0,042
No bevedor/no consta	251 (92,3 %)	482 (88,6 %)	128 (94,1 %)				
Bevedor lleu	20 (7,4 %)	59 (10,8 %)	6 (4,4 %)				
Bevedor moderat	1 (0,4 %)	3 (0,6 %)	2 (1,5 %)				

AP: atenció primària; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació.

A partir de les històries clíniques, es van recuperar dades sobre antecedents de risc de fractures, assumint que els valors omesos corresponien a absència del factor en qüestió (taula 40).

Taula 40. Factors de risc de fractures, segona fase

Antecedent	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Artritis reumatoide	3 (1,1 %)	5 (0,9 %)	1 (0,7 %)	0,932	0,802	0,722	0,838
Fractura prèvia	54 (19,9 %)	2 (0,4 %)	58 (42,6 %)	0,000	0,000	0,000	0,000
Diabetis	81 (29,8 %)	123 (22,6 %)	46 (33,8 %)	0,009	0,026	0,406	0,007
Diabetis de tipus 1	2 (0,7 %)	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)	0,024	0,079	0,388	0,010
Diabetis de tipus 2	79 (29,0 %)	119 (21,9 %)	46 (33,8 %)	0,024	0,079	0,388	0,010
Osteoporosi	15 (5,5 %)	13 (2,4 %)	19 (14,0 %)	0,000	0,021	0,004	0,000
Neoplàsia	37 (13,6 %)	65 (11,9 %)	13 (9,6 %)	0,492	0,501	0,240	0,434
Hipertiroïdisme	4 (1,5 %)	3 (0,6 %)	4 (2,9 %)	0,056	0,180	0,313	0,014
Malnutrició	4 (1,5 %)	1 (0,2 %)	3 (2,2 %)	0,028	0,026	0,590	0,006
Malabsorció	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0,731	0,617	0,479	0,617
Malaltia hepàtica crònica	6 (2,2 %)	7 (1,3 %)	5 (3,7 %)	0,169	0,323	0,387	0,058

AP: atenció primària; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació.

Es van observar diferències significatives entre casos i tots dos tipus de controls per a l'antecedent de fractures prèvies a la data índex i per a l'antecedent d'osteoporosi, amb riscos de fractures augmentats de variables que es van incloure en el model multivariant. També es van observar diferències significatives entre els controls

ambulatoris (però no en els hospitalaris) i els casos en l'antecedent de diabetis; aquesta observació i la seva prevalença relativament elevada van motivar que es fes un segon model ajustat incloent-hi l'antecedent de diabetis com a covariable d'ajustament (taula 41).

Taula 41. Riscos de fractures crus associats a factors clínics, segona fase

	Front a control hospitalari	p valor	Front a control ambulatori	p valor
Fractura prèvia	2,97 (1,87-4,72)	<0,001	229,52 (31,79-1657,18)	<0,001
Osteoporosi	2,85 (1,37-5,92)	0,005	8,46 (3,67-19,53)	<0,001
Diabetis	1,20 (0,78-1,85)	0,413	1,82 (1,19-2,79)	0,006

p: valor de significació.

Finalment, es van observar diferències significatives en els antecedents d'hipertiroïdisme, malnutrició i malaltia hepàtica crònica, però amb un nombre de casos positius molt escàs, per la qual cosa aquests no es varen incloure en el model multivariant.

## Utilització de medicaments

### Descripció general

La mediana del nombre de fàrmacs als que havien estat exposats els casos i els controls hospitalaris va ser de 8 i 10 fàrmacs per pacient, respectivament. Es va observar una exposició significativament menor en els controls ambulatoris que en els casos i també que en els controls hospitalaris, amb una mediana de tres fàrmacs per pacient.

El nombre de pacients polimedicats (amb quatre o més medicacions) va ser significativament diferent entre els grups (210 —77,2 %— controls hospitalaris, 229 —42,1 %— controls ambulatoris i 104 —76,5 %— casos). Els riscos crus associats a aquest factor van ser de 0,96 (IC del 95 % del 0,58 a l'1,57) respecte dels controls hospitalaris, i de 4,76 (IC del 95 % del 3,05 al 7,45) respecte dels controls ambulatoris. Aquest paràmetre es va incloure com a covariable d'ajustament en el segon model ajustat d'anàlisi.

Respecte de les exposicions als diferents grups farmacològics emprant el nivell 1 de la classificació ATC, es van observar diferències significatives dels casos i dels controls hospitalaris respecte dels controls ambulatoris en el percentatge de pacients exposats en totes les categories, excepte en la teràpia genitourinària, en la antineoplàstica, els antiparasitaris i en els fàrmacs per als òrgans dels sentits.

Tal com s'havia observat en la primera fase, es van observar de nou diferències significatives entre els casos i els controls hospitalaris en l'exposició a antibiòtics i a fàrmacs per al tractament de l'aparell respiratori (taula 42).

*Taula 42. Exposició farmacològica, segona fase*

	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Nombre de fàrmacs: P50 (P25, P75)	10,00 (5,00, 14,00)	3,0 (0,0, 5,0)	8,00 (5,00, 14,00)	0,000	0,000	0,364	0,000
A: Tracte alimentari	193 (71,0 %)	232 (42,6 %)	102 (75,0 %)	0,000	0,000	0,390	0,000
B: Sang	142 (52,2 %)	140 (25,7 %)	76 (55,9 %)	0,000	0,000	0,483	0,000
C: Aparell cardiovascular	204 (75,0 %)	289 (53,1 %)	94 (69,1 %)	0,000	0,000	0,207	0,001
D: Teràpia dermatològica	38 (14,0 %)	17 (3,1 %)	17 (12,5 %)	0,000	0,000	0,682	0,000
G: Teràpia genitourinària	30 (11,0 %)	42 (7,7 %)	11 (8,1 %)	0,276	0,116	0,352	0,886
H: Teràpia hormonal	42 (15,4 %)	31 (5,7 %)	16 (11,8 %)	0,000	0,000	0,316	0,013
J: Teràpia antiinfecciosa	47 (17,3 %)	3 (0,6 %)	10 (7,4 %)	0,000	0,000	0,006	0,000
L: Teràpia antineoplàstica	9 (3,3 %)	8 (1,5 %)	1 (0,7 %)	0,108	0,083	0,113	0,502
M: Musculoesquelètic	111 (40,8 %)	91 (16,7 %)	52 (38,2 %)	0,000	0,000	0,617	0,000
N: Sistema nerviós	197 (72,4 %)	230 (42,3 %)	104 (76,5 %)	0,000	0,000	0,381	0,000
P: Antiparasitaris	3 (1,1 %)	2 (0,4 %)	1 (0,7 %)	0,451	0,205	0,722	0,563
R: Aparell respiratori	96 (35,3 %)	41 (7,5 %)	32 (23,5 %)	0,000	0,000	0,016	0,000
S: Òrgans dels sentits	68 (25,0 %)	87 (16,0 %)	32 (23,5 %)	0,004	0,002	0,745	0,039
V: Varis	6 (2,2 %)	2 (0,4 %)	1 (0,7 %)	0,037	0,012	0,281	0,563

*AP: atenció primària; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; P: percentil.*

En la figura 19, es mostren els percentatges d'exposició a cadascuna de les categories d'exposició ATC de nivell 1.

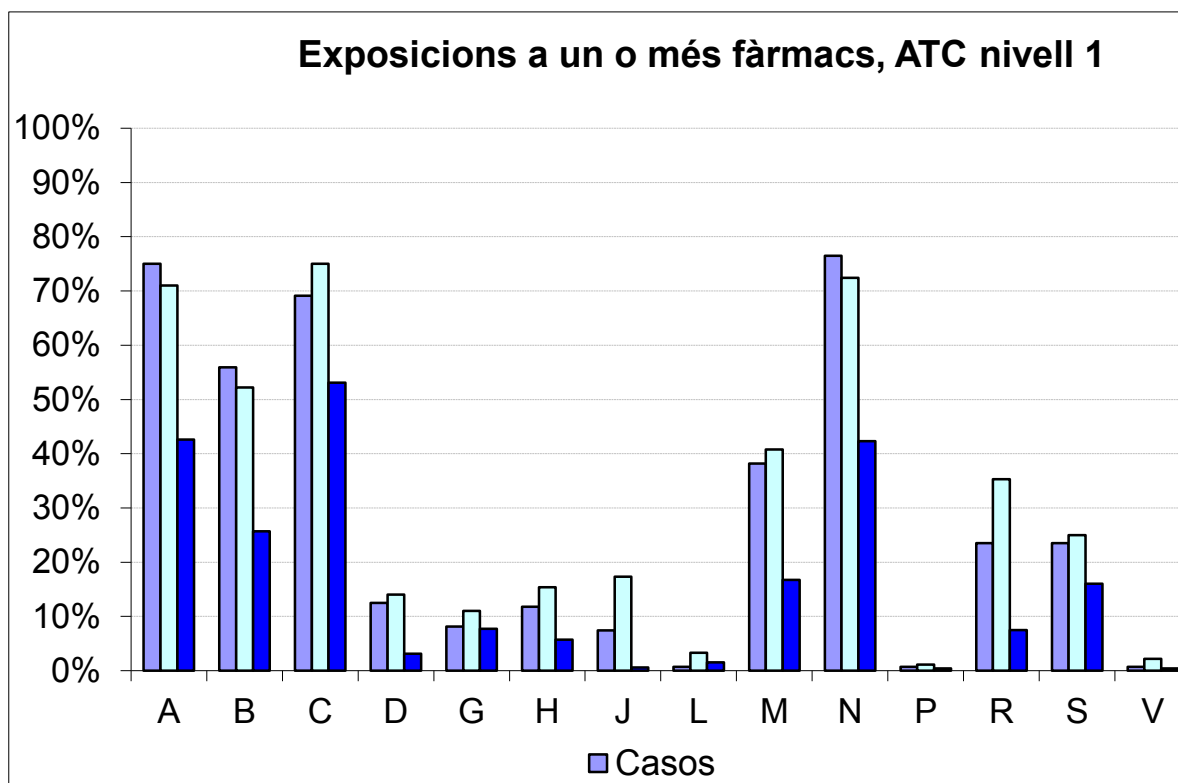


Figura 19. Exposició a un o més fàrmacs, ATC de primer nivell, segona fase.

En la taula 43, es mostren les OR corresponents a les exposicions als diferents grups terapèutics per al model cru i per als dos models d'ajust per als controls hospitalaris i ambulatoris. Les figures 20 a 25 mostren les OR amb els seus IC del 95 % per aquestes sis anàlisis.

Taula 42. Odds ratios crues i ajustades, exposicions a ATC de primer nivell, controls ambulatoris

ATC nivell 1	Controls hospitalaris OR crues (IC del 95 %)	Controls hospitalaris OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls hospitalaris OR ajustades <sup>#</sup> (IC del 95 %)	Controls ambulatoris OR crues (IC del 95 %)	Controls ambulatoris OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls ambulatoris OR ajustades <sup>#</sup> (IC del 95 %)
A: Tracte alimentari	1,23 [0,77 a 1,98] <i>p</i> = 0,385	0,98 [0,59 a 1,63] <i>p</i> = 0,952	1,34 [0,61 a 2,98] <i>p</i> = 0,468	4,36 [2,78 a 6,83] <i>p</i> ≤ 0,001	3,10 [1,77 a 5,43] <i>p</i> ≤ 0,001	1,67 [0,80 a 3,49] <i>p</i> = 0,175
B: Sang	1,19 [0,76 a 1,86] <i>p</i> = 0,449	1,14 [0,70 a 1,84] <i>p</i> = 0,597	1,40 [0,76 a 2,56] <i>p</i> = 0,278	3,97 [2,62 a 6,00] <i>p</i> ≤ 0,001	4,49 [2,53 a 7,97] <i>p</i> ≤ 0,001	3,03 [1,52 a 6,03] <i>p</i> = 0,002
C: Aparell cardiovascular	0,74 [0,47 a 1,18] <i>p</i> = 0,207	0,75 [0,47 a 1,21] <i>p</i> = 0,238	0,78 [0,41 a 1,47] <i>p</i> = 0,446	2,06 [1,36 a 3,13] <i>p</i> ≤ 0,001	1,74 [1,01 a 2,99] <i>p</i> = 0,045	0,64 [0,30 a 1,36] <i>p</i> = 0,248
D: Teràpia dermatològica	0,88 [0,48 a 1,62] <i>p</i> = 0,686	0,87 [0,46 a 1,64] <i>p</i> = 0,663	0,94 [0,49 a 1,79] <i>p</i> = 0,841	4,46 [2,18 a 9,10] <i>p</i> ≤ 0,001	4,01 [1,48 a 10,84] <i>p</i> = 0,006	2,70 [0,93 a 7,83] <i>p</i> = 0,069
G: Teràpia genitourinària	0,70 [0,34 a 1,46] <i>p</i> = 0,348	0,65 [0,30 a 1,43] <i>p</i> = 0,282	0,69 [0,31 a 1,52] <i>p</i> = 0,356	1,05 [0,53 a 2,10] <i>p</i> = 0,886	0,87 [0,33 a 2,27] <i>p</i> = 0,770	0,59 [0,22 a 1,62] <i>p</i> = 0,306
H: Teràpia hormonal	0,70 [0,36 a 1,35] <i>p</i> = 0,288	0,61 [0,30 a 1,24] <i>p</i> = 0,171	0,63 [0,31 a 1,31] <i>p</i> = 0,216	2,18 [1,16 a 4,09] <i>p</i> = 0,016	1,96 [0,88 a 4,37] <i>p</i> = 0,101	1,19 [0,51 a 2,79] <i>p</i> = 0,682
J: Teràpia antiinfecciosa	0,39 [0,19 a 0,80] <i>p</i> = 0,010	0,30 [0,14 a 0,65] <i>p</i> = 0,002	0,30 [0,13 a 0,66] <i>p</i> = 0,003	13,33 [3,67 a 48,45] <i>p</i> ≤ 0,001	4,55 [0,92 a 22,60] <i>p</i> = 0,064	3,21 [0,63 a 16,22] <i>p</i> = 0,159
L: Teràpia antineoplàstica	0,22 [0,03 a 1,75] <i>p</i> = 0,154	0,11 [0,01 a 1,04] <i>p</i> = 0,054	0,13 [0,01 a 1,18] <i>p</i> = 0,070	0,50 [0,06 a 4,00] <i>p</i> = 0,513	0,71 [0,09 a 5,94] <i>p</i> = 0,755	0,63 [0,07 a 5,35] <i>p</i> = 0,675
M: Musculoesquelètic	0,89 [0,58 a 1,37] <i>p</i> = 0,612	0,71 [0,45 a 1,13] <i>p</i> = 0,148	0,75 [0,45 a 1,23] <i>p</i> = 0,254	2,99 [1,98 a 4,52] <i>p</i> ≤ 0,001	2,30 [1,33 a 3,97] <i>p</i> = 0,003	1,78 [0,96 a 3,28] <i>p</i> = 0,067
N: Sistema nerviós	1,24 [0,77 a 2,00] <i>p</i> = 0,382	1,04 [0,63 a 1,72] <i>p</i> = 0,875	1,75 [0,80 a 3,85] <i>p</i> = 0,161	4,58 [2,94 a 7,11] <i>p</i> ≤ 0,001	3,36 [1,93 a 5,83] <i>p</i> ≤ 0,001	2,70 [1,33 a 5,51] <i>p</i> = 0,006
P: Antiparasitaris	0,67 [0,07 a 6,41] <i>p</i> = 0,725	1,23 [0,13 a 12,05] <i>p</i> = 0,858	1,35 [0,14 a 13,39] <i>p</i> = 0,795	2,00 [0,18 a 22,06] <i>p</i> = 0,571	5,35 [0,34 a 85,04] <i>p</i> = 0,235	5,12 [0,30 a 86,49] <i>p</i> = 0,257
R: Aparell respiratori	0,57 [0,36 a 0,91] <i>p</i> = 0,018	0,52 [0,31 a 0,86] <i>p</i> = 0,011	0,54 [0,32 a 0,92] <i>p</i> = 0,024	3,66 [2,21 a 6,09] <i>p</i> ≤ 0,001	3,94 [2,05 a 7,56] <i>p</i> ≤ 0,001	3,36 [1,61 a 6,99] <i>p</i> = 0,001
S: Òrgans dels sentits	0,93 [0,58 a 1,48] <i>p</i> = 0,750	0,85 [0,52 a 1,39] <i>p</i> = 0,516	0,88 [0,53 a 1,45] <i>p</i> = 0,608	1,60 [1,02 a 2,51] <i>p</i> = 0,043	1,32 [0,72 a 2,45] <i>p</i> = 0,371	0,96 [0,51 a 1,83] <i>p</i> = 0,910
V: Varis	0,25 [0,03 a 2,44] <i>p</i> = 0,233	0,33 [0,03 a 3,55] <i>p</i> = 0,362	0,37 [0,04 a 3,96] <i>p</i> = 0,414	2,00 [0,18 a 22,06] <i>p</i> = 0,571	2,00 [0,18 a 22,06] <i>p</i> = 0,571	1,03 [0,08 a 12,60] <i>p</i> = 0,979

\*Ajustat per edat, sexe, osteoporosi i fractura prèvia; <sup>#</sup>Model ajustat per fractura prèvia, osteoporosi, diabetis mellitus i polimediació. IC: interval de confiança; OR: raó de contraris (odds ratio); *p*: valor de significació.

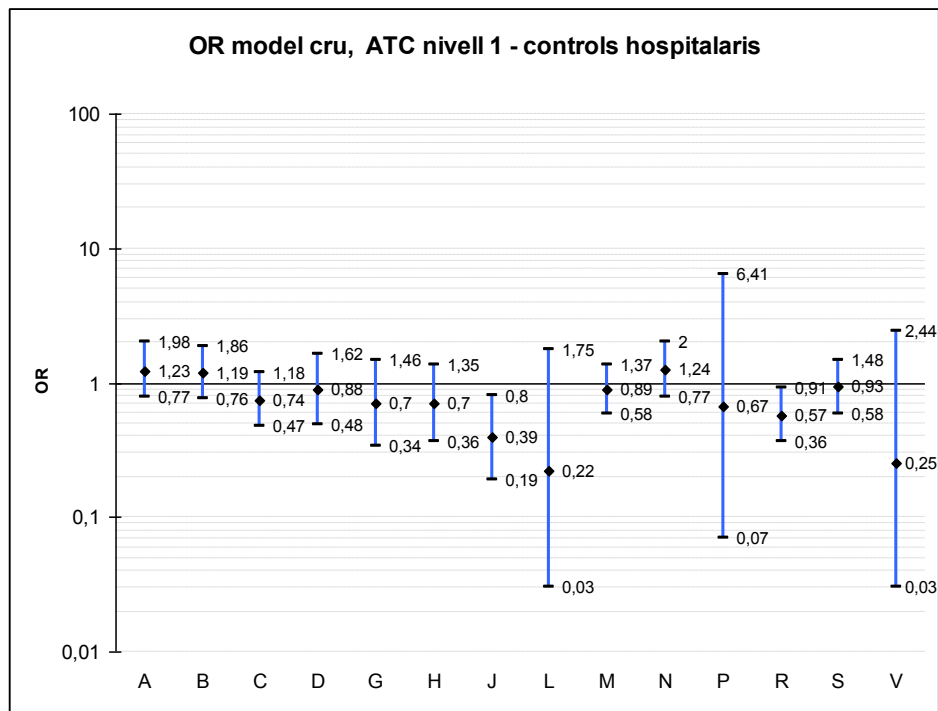


Figura 20. Odds ratios (OR) crués, ATC de primer nivell, controls hospitalaris. \*Riscos ajustats per edat i sexe.

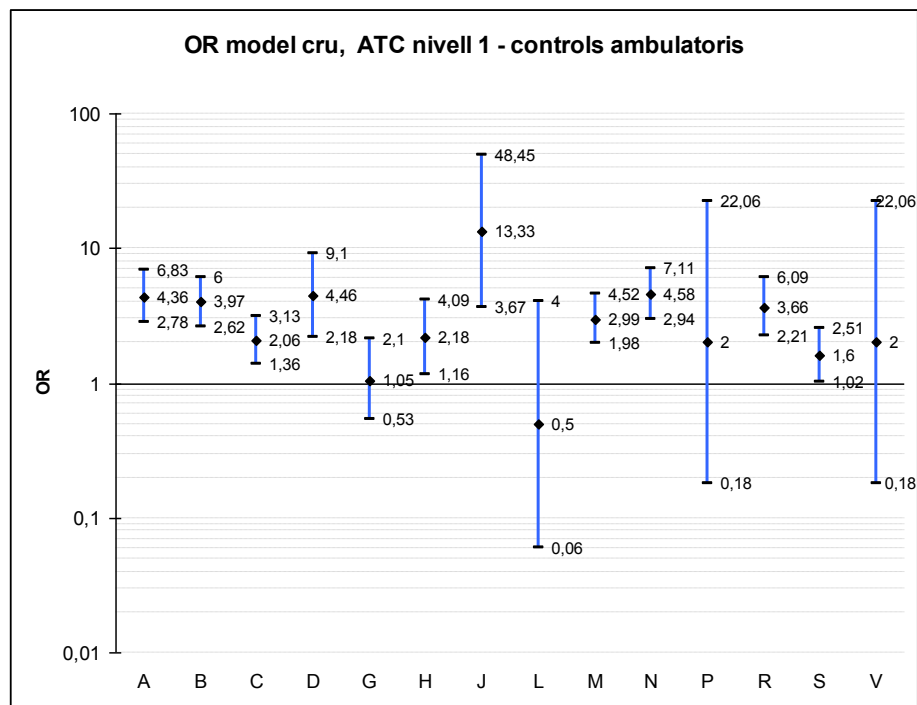


Figura 21. Odds ratios (OR) crués, ATC de primer nivell, controls ambulatoris. \*Riscos ajustats per edat i sexe.

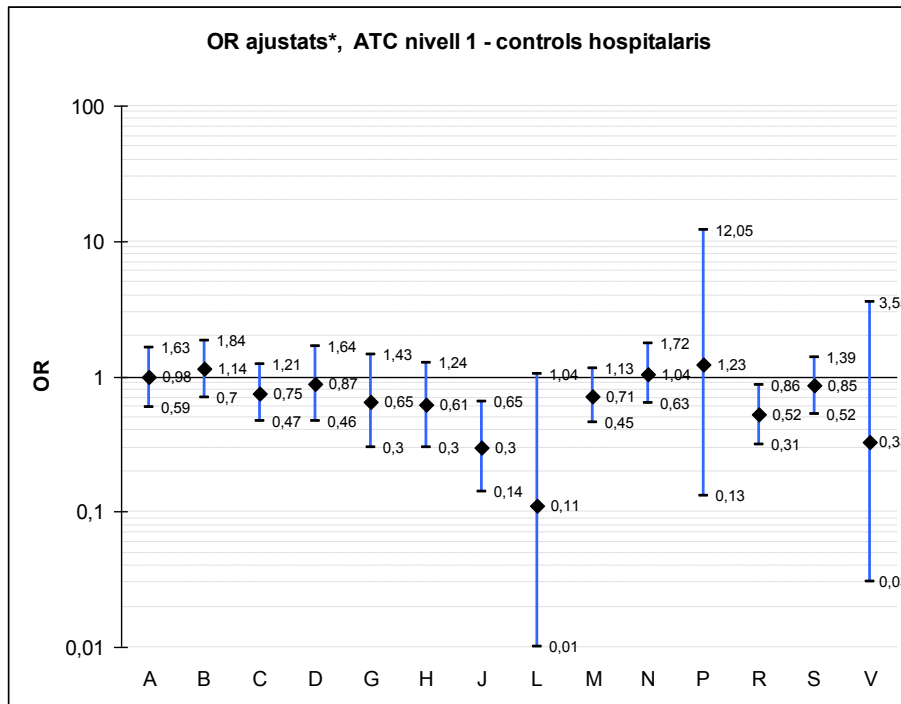


Figura 22. Odds ratios (OR) ajustades per dos factors, ATC de primer nivell, controls hospitalaris.  
\*Riscos ajustats per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia.

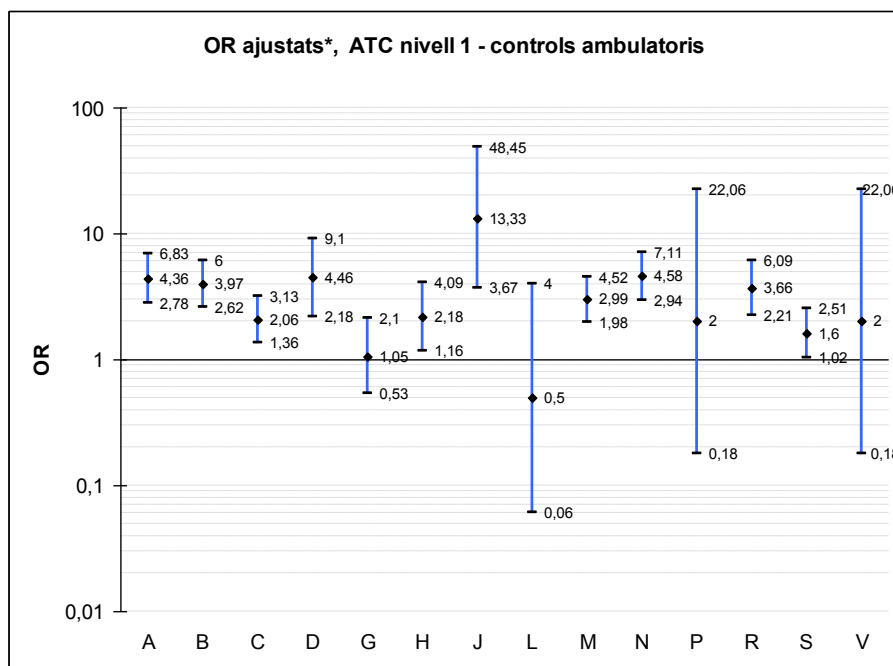


Figura 23. Odds ratios (OR) ajustades per dos factors, ATC de primer nivell, controls ambulatoris.  
\*Riscos ajustats per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia.

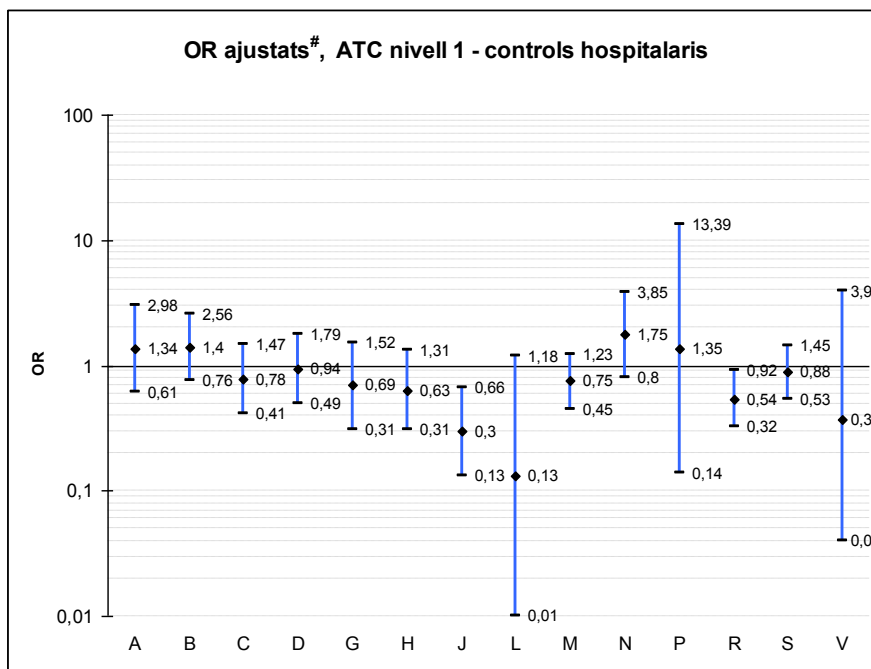


Figura 24. Odds ratios (OR) ajustades per quatre factors, ATC de primer nivell, controls hospitalaris. #Riscos ajustats per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi, fractura prèvia, diabetis mellitus i/o polimedicació ( $\geq 4$  fàrmacs).

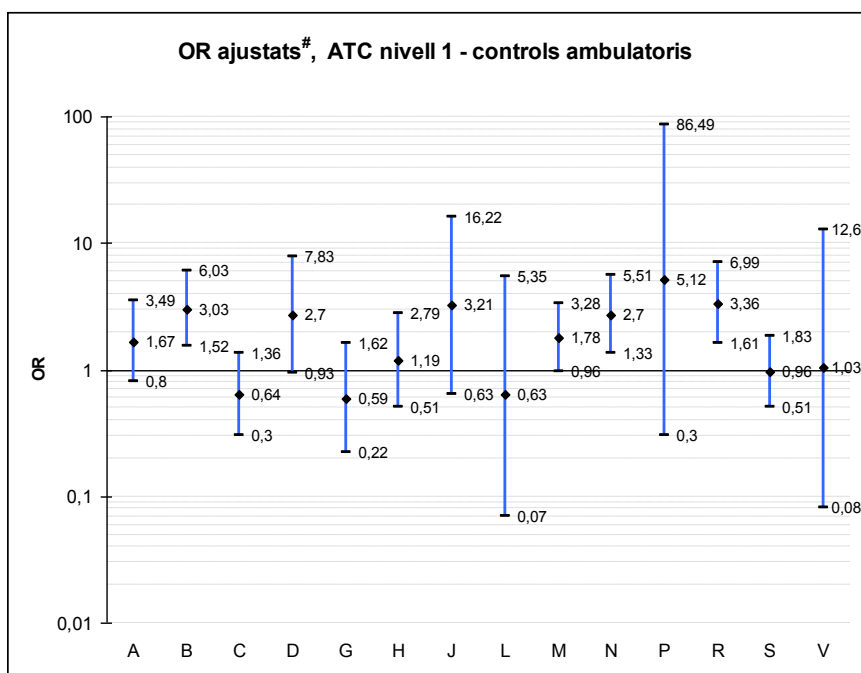


Figura 25. Odds ratios (OR) ajustades per quatre factors, ATC de primer nivell, controls ambulatoris. #Riscos ajustats per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi, fractura prèvia, diabetis mellitus i/o polimedicació ( $\geq 4$  fàrmacs).



L'anàlisi crua de les dades emprant controls hospitalaris va mostrar associacions significatives només per als grups J (teràpia antiinfecciosa) i R (aparell respiratori), ambdues protectores, que es van mantenir en els dos models ajustats. L'anàlisi crua de les dades emprant controls ambulatoris va mostrar associacions significatives per a tots els grups terapèutics excepte el G (teràpia genitourinària), l'L (teràpia antineoplàstica), el P (antiparasitaris) el V (varis); les associacions per J (teràpia antiinfecciosa) i R (aparell respiratori) van mostrar increment de risc, signe invers a l'observat amb els controls hospitalaris. Les anàlisis ajustades per dos factors de risc van mostrar resultats semblants, però l'anàlisi ajustada per quatre factors va mitigar la majoria d'aquestes associacions, de manera que només els grups B (sang), N (sistema nerviós) i R (aparell respiratori) van mantenir la significació estadística.

La descripció d'exposicions segons el nivell 3 de l'ATC (taula 43) permet distingir quins han estat els grups terapèutics amb exposicions diferencials entre casos i controls hospitalaris i/o ambulatoris.

Taula 43. Exposició a fàrmacs, nivell 3 ATC, segona fase

Exposició-ATC3	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p globa l	p Contr ols	p H-Cas	p AP- Cas
A01 Estomatològics	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]	0,035	0,009	0,787	0,043
A02 Antiulcerosos	158 (58,1 %) [52,0 %, 64,0 %]	161 (29,6 %) [25,8 %, 33,6 %]	84 (61,8 %) [53,0 %, 70,0 %]	0,000	0,000	0,476	0,000
A03 Alteracions funcionals	30 (11,0 %) [7,6 %, 15,4 %]	13 (2,4 %) [1,3 %, 4,1 %]	10 (7,4 %) [3,6 %, 13,1 %]	0,000	0,000	0,239	0,004
A04 Antiemètics	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,115	0,076	0,219	0,617
A05 Hepatobiliar	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,094	0,032	0,383	0,563
A06 Laxants	42 (15,4 %) [11,4 %, 20,3 %]	40 (7,4 %) [5,3 %, 9,9 %]	16 (11,8 %) [6,9 %, 18,4 %]	0,001	0,000	0,316	0,094
A07 Antidiarreïcs	7 (2,6 %) [1,0 %, 5,2 %]	4 (0,7 %) [0,2 %, 1,9 %]	5 (3,7 %) [1,2 %, 8,4 %]	0,023	0,032	0,534	0,007
A10 Antidiabètics	55 (20,2 %) [15,6 %, 25,5 %]	64 (11,8 %) [9,2 %, 14,8 %]	33 (24,3 %) [17,3 %, 32,4 %]	0,000	0,001	0,349	0,000
A11 Vitamines	15 (5,5 %) [3,1 %, 8,9 %]	7 (1,3 %) [0,5 %, 2,6 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,000	0,000	0,019	0,594
A12 Suplements minerals	61 (22,4 %) [17,6 %, 27,9 %]	38 (7,0 %) [5,0 %, 9,5 %]	22 (16,2 %) [10,4 %, 23,5 %]	0,000	0,000	0,139	0,001
A16 Altres productes	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,115	0,076	0,219	0,617
B01 Antitrombòtics	120 (44,1 %) [38,1 %, 50,2 %]	130 (23,9 %) [20,4 %, 27,7 %]	74 (54,4 %) [45,7 %, 63,0 %]	0,000	0,000	0,050	0,000
B02 Antihemorràgics	5 (1,8 %)	1 (0,2 %)	1 (0,7 %)	0,033	0,009	0,383	0,288

*Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia*

Exposició-ATC3	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p globa l	p Contr ols	p H-Cas	p AP- Cas
	[0,6 %, 4,2 %]	[0,0 %, 1,0 %]	[0,0 %, 4,0 %]				
B03 Antianèmics	46 (16,9 %) [12,7 %, 21,9 %]	21 (3,9 %) [2,4 %, 5,8 %]	18 (13,2 %) [8,0 %, 20,1 %]	0,000	0,000	0,336	0,000
B05 Sèrum fisiològic	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	3 (0,6 %) [0,1 %, 1,6 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]	0,206	0,079	0,787	0,262
C01 Teràpia cardíaca	62 (22,8 %) [17,9 %, 28,2 %]	51 (9,4 %) [7,1 %, 12,1 %]	36 (26,5 %) [19,3 %, 34,7 %]	0,000	0,000	0,413	0,000
C02 Antihipertensius	13 (4,8 %) [2,6 %, 8,0 %]	10 (1,8 %) [0,9 %, 3,4 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]	0,031	0,017	0,094	0,771
C03 Diürètics	125 (46,0 %) [39,9 %, 52,1 %]	104 (19,1 %) [15,9 %, 22,7 %]	41 (30,1 %) [22,6 %, 38,6 %]	0,000	0,000	0,002	0,005
C04 Vasodilatadors perifèrics	13 (4,8 %) [2,6 %, 8,0 %]	8 (1,5 %) [0,6 %, 2,9 %]	5 (3,7 %) [1,2 %, 8,4 %]	0,018	0,005	0,609	0,093
C05 Vasoprotectors	20 (7,4 %) [4,5 %, 11,1 %]	21 (3,9 %) [2,4 %, 5,8 %]	11 (8,1 %) [4,1 %, 14,0 %]	0,041	0,031	0,792	0,037
C07 Bloquejants beta-adrenèrgics	44 (16,2 %) [12,0 %, 21,1 %]	44 (8,1 %) [5,9 %, 10,7 %]	12 (8,8 %) [4,6 %, 14,9 %]	0,001	0,000	0,042	0,780
C08 Bloquejants dels canals del calci	59 (21,7 %) [16,9 %, 27,1 %]	67 (12,3 %) [9,7 %, 15,4 %]	28 (20,6 %) [14,1 %, 28,4 %]	0,001	0,000	0,798	0,013
C09 IECA i ARA-II	122 (44,9 %) [38,8 %, 51,0 %]	172 (31,6 %) [27,7 %, 35,7 %]	59 (43,4 %) [34,9 %, 52,1 %]	0,000	0,000	0,778	0,010
C10 Hipolipemiants	81 (29,8 %) [24,4 %, 35,6 %]	94 (17,3 %) [14,2 %, 20,7 %]	40 (29,4 %) [21,9 %, 37,8 %]	0,000	0,000	0,939	0,001
D01 Antifúngics dermatològics	21 (7,7 %) [4,8 %, 11,6 %]	10 (1,8 %) [0,9 %, 3,4 %]	8 (5,9 %) [2,6 %, 11,3 %]	0,000	0,000	0,496	0,009
D03 Cicatritzants	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]	0,035	0,009	0,787	0,043
D05 Antipsoriàtics	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	4 (0,7 %) [0,2 %, 1,9 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,854	0,591	0,722	1,000
D06 Antibiòtics tòpics	8 (2,9 %) [1,3 %, 5,7 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	5 (3,7 %) [1,2 %, 8,4 %]	0,001	0,000	0,690	0,000
D07 Corticoides tòpics	16 (5,9 %) [3,4 %, 9,4 %]	5 (0,9 %) [0,3 %, 2,1 %]	7 (5,1 %) [2,1 %, 10,3 %]	0,000	0,000	0,761	0,001
D11 Altres dermatològics	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,115	0,076	0,219	0,617
G01 Antiinfecciosos ginecològics	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,011	0,009	0,112	0,617
G02 Altres productes ginecològics	2 (0,7 %) [0,1 %, 2,6 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,429	0,220	1,000	0,288
G03 Hormones sexuals	7 (2,6 %) [1,0 %, 5,2 %]	18 (3,3 %) [2,0 %, 5,2 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,253	0,566	0,207	0,103
G04 Preparats urològics	24 (8,8 %) [5,7 %, 12,8 %]	26 (4,8 %) [3,1 %, 6,9 %]	9 (6,6 %) [3,1 %, 12,2 %]	0,076	0,023	0,441	0,386
H01 Hormones hipotàlem-hipofisials	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,115	0,076	0,219	0,617
H02 Corticoides sistèmics	15 (5,5 %) [3,1 %, 8,9 %]	7 (1,3 %) [0,5 %, 2,6 %]	6 (4,4 %) [1,6 %, 9,4 %]	0,002	0,000	0,635	0,017
H03 Teràpia tiroïdal	26 (9,6 %) [6,3 %, 13,7 %]	21 (3,9 %) [2,4 %, 5,8 %]	8 (5,9 %) [2,6 %, 11,3 %]	0,004	0,001	0,205	0,297
H04 Hormones pancreàtiques	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	4 (0,7 %) [0,2 %, 1,9 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]	0,695	0,591	0,750	0,412
H05 Hormones reguladores del calci	7 (2,6 %) [1,0 %, 5,2 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,013	0,004	0,207	0,563
J01 Antibacterians sistèmics	46 (16,9 %) [12,7 %, 21,9 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	9 (6,6 %) [3,1 %, 12,2 %]	0,000	0,000	0,004	0,000
J02 Antimicòtics sistèmics	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,216	0,076	0,722	0,288

*Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia*

Exposició-ATC3	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p globa l	p Contr ols	p H-Cas	p AP- Cas
J06 Immunoglobulines	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,115	0,076	0,219	0,617
L01 Citostàtics	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,038	0,032	0,112	0,479
L02 Teràpia endocrina	7 (2,6 %) [1,0 %, 5,2 %]	6 (1,1 %) [0,4 %, 2,4 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,192	0,114	0,207	0,704
L04 Immunosupressors	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,257	0,205	0,219	0,479
M01 Antiinflamatoris	53 (19,5 %) [14,9 %, 24,7 %]	39 (7,2 %) [5,1 %, 9,7 %]	29 (21,3 %) [14,8 %, 29,2 %]	0,000	0,000	0,662	0,000
M02 AINE tòpics	38 (14,0 %) [10,1 %, 18,7 %]	25 (4,6 %) [3,0 %, 6,7 %]	15 (11,0 %) [6,3 %, 17,5 %]	0,000	0,000	0,405	0,004
M03 Miorelaxants	5 (1,8 %) [0,6 %, 4,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]	0,035	0,009	0,787	0,043
M04 Antigotosos	15 (5,5 %) [3,1 %, 8,9 %]	22 (4,0 %) [2,6 %, 6,1 %]	10 (7,4 %) [3,6 %, 13,1 %]	0,246	0,341	0,466	0,103
M05 Antiosteoporòtics	37 (13,6 %) [9,8 %, 18,3 %]	20 (3,7 %) [2,3 %, 5,6 %]	18 (13,2 %) [8,0 %, 20,1 %]	0,000	0,000	0,918	0,000
N01 Anestèsics	2 (0,7 %) [0,1 %, 2,6 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,534	0,478	0,316	0,479
N02 Analgèsics	154 (56,6 %) [50,5 %, 62,6 %]	122 (22,4 %) [19,0 %, 26,2 %]	64 (47,1 %) [38,4 %, 55,8 %]	0,000	0,000	0,068	0,000
N03 Antiepilèptics	15 (5,5 %) [3,1 %, 8,9 %]	19 (3,5 %) [2,1 %, 5,4 %]	17 (12,5 %) [7,5 %, 19,3 %]	0,000	0,173	0,013	0,000
N04 Antiparkinsonians	10 (3,7 %) [1,8 %, 6,7 %]	10 (1,8 %) [0,9 %, 3,4 %]	7 (5,1 %) [2,1 %, 10,3 %]	0,071	0,109	0,483	0,027
N05 Psicolèptics	121 (44,5 %) [38,5 %, 50,6 %]	133 (24,4 %) [20,9 %, 28,3 %]	64 (47,1 %) [38,4 %, 55,8 %]	0,000	0,000	0,623	0,000
N06 Psicoanalèptics	80 (29,4 %) [24,1 %, 35,2 %]	84 (15,4 %) [12,5 %, 18,8 %]	57 (41,9 %) [33,5 %, 50,7 %]	0,000	0,000	0,012	0,000
N07 Altres SNC	7 (2,6 %) [1,0 %, 5,2 %]	12 (2,2 %) [1,1 %, 3,8 %]	7 (5,1 %) [2,1 %, 10,3 %]	0,167	0,743	0,178	0,063
P01 Antiprotozoaris	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,451	0,205	0,722	0,563
R01 Preparats nasals	12 (4,4 %) [2,3 %, 7,6 %]	3 (0,6 %) [0,1 %, 1,6 %]	4 (2,9 %) [0,8 %, 7,4 %]	0,001	0,000	0,471	0,014
R03 Antiasmàtics	67 (24,6 %) [19,6 %, 30,2 %]	32 (5,9 %) [4,1 %, 8,2 %]	19 (14,0 %) [8,6 %, 21,0 %]	0,000	0,000	0,013	0,001
R05 Antitussígens	49 (18,0 %) [13,6 %, 23,1 %]	4 (0,7 %) [0,2 %, 1,9 %]	16 (11,8 %) [6,9 %, 18,4 %]	0,000	0,000	0,104	0,000
R06 Antihistamínics	17 (6,3 %) [3,7 %, 9,8 %]	9 (1,7 %) [0,8 %, 3,1 %]	6 (4,4 %) [1,6 %, 9,4 %]	0,002	0,000	0,448	0,050
S01 Oftalmològics	68 (25,0 %) [20,0 %, 30,6 %]	87 (16,0 %) [13,0 %, 19,3 %]	32 (23,5 %) [16,7 %, 31,6 %]	0,004	0,002	0,745	0,039
S02 Otològics	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]	0,115	0,076	0,219	0,617
V03 Proves diagnòstiques	6 (2,2 %) [0,8 %, 4,7 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,037	0,012	0,281	0,563

*AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; AP: atenció primària; ARA-II: antagonistes dels receptors de l'angiotensina II; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; SNC: sistema nerviós central.*

Les exposicions als grups B01 (antitrombòtics), C03(diürètics), J01 (antibacterians sistèmics), N03 (antiepilèptics), N06 (psicoanalèptics) i R03 (antiasmàtics) van ser significativament diferents en els casos respecte de tots dos grups de controls; els diürètics, els antibacterians i els antiasmàtics van ser més freqüents en els controls hospitalaris, i els antitrombòtics, antiepileptics i psicoanalèptics, en els casos. La taula 44 mostra el riscos crus i ajustats d'aquests grups al nivell 4 de l'ATC (subgrup químic).

Taula 44. Riscos crus i ajustats per exposició a fàrmacs, nivell 4 ATC, segona fase

Exposició	Controls Hosp. OR crues (IC del 95 %)	Controls Hosp. OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls Hosp. OR ajustades <sup>#</sup> (IC del 95 %)	Controls Amb. OR crues (IC del 95 %)	Controls Amb. OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls Amb. OR ajustades <sup>#</sup> (IC del 95 %)
Grup B01						
B01AA: Antagonistes de la vitamina K	1,38 [0,73-2,59], <i>p</i> = 0,322	1,27 [0,65-2,48], <i>p</i> = 0,477	1,34 [0,67-2,69], <i>p</i> = 0,401	2,89 [1,57-5,31], <i>p</i> ≤ 0,001	2,57 [1,11-5,94], <i>p</i> = 0,028	2,09 [0,87-5,02], <i>p</i> = 0,100
B01AB: Heparines	0,64 [0,17-2,50], <i>p</i> = 0,525	0,56 [0,12-2,56], <i>p</i> = 0,456	0,63 [0,14-2,92], <i>p</i> = 0,555	12,00 [1,25- 115,36], <i>p</i> = 0,031	4,05 [0,26-63,68], <i>p</i> = 0,320	4,17 [0,25-70,36], <i>p</i> = 0,321
B01AC: Antiagregants	1,24 [0,79-1,95], <i>p</i> = 0,352	1,19 [0,73-1,93], <i>p</i> = 0,486	1,29 [0,76-2,20], <i>p</i> = 0,352	2,89 [1,91-4,37], <i>p</i> ≤ 0,001	3,62 [2,04-6,43], <i>p</i> ≤ 0,001	2,13 [1,10-4,13], <i>p</i> = 0,025
Grup C03						
C03AA: Tiazides	0,47 [0,22-0,98], <i>p</i> = 0,045	0,48 [0,22-1,05], <i>p</i> = 0,066	0,48 [0,21-1,07], <i>p</i> = 0,073	0,72 [0,34-1,50], <i>p</i> = 0,374	0,52 [0,18-1,54], <i>p</i> = 0,238	0,39 [0,13-1,19], <i>p</i> = 0,099
C03BA: Diürètics de baix sostre no tiazídics	0,40 [0,05-3,42], <i>p</i> = 0,403	0,32 [0,03-3,00], <i>p</i> = 0,316	0,30 [0,03-2,81], <i>p</i> = 0,289	0,48 [0,06-4,01], <i>p</i> = 0,502	0,15 [<0,01-11,93], <i>p</i> = 0,392	0,13 [<0,01-9,73], <i>p</i> = 0,352
C03CA: Diürètics de nansa	0,63 [0,39-1,04], <i>p</i> = 0,069	0,59 [0,35-0,99], <i>p</i> = 0,047	0,60 [0,34-1,05], <i>p</i> = 0,073	3,08 [1,82-5,20], <i>p</i> ≤ 0,001	2,73 [1,34-5,56], <i>p</i> = 0,006	1,77 [0,84-3,72], <i>p</i> = 0,136
C03DA: Antialdosterònics	0,38 [0,11-1,29], <i>p</i> = 0,119	0,38 [0,10-1,42], <i>p</i> = 0,152	0,40 [0,11-1,50], <i>p</i> = 0,173	3,00 [0,67-13,40], <i>p</i> = 0,150	2,48 [0,44-13,82], <i>p</i> = 0,301	0,99 [0,17-5,91], <i>p</i> = 0,993
C03EA: Combinacions de diürètics de baix sostre i antialdosterònics	0,29 [0,04-2,32], <i>p</i> = 0,241	0,15 [0,02-1,44], <i>p</i> = 0,101	0,17 [0,02-1,56], <i>p</i> = 0,116	0,80 [0,09-6,85], <i>p</i> = 0,839	0,06 [<0,01-21,23], <i>p</i> = 0,349	0,05 [<0,01-19,28], <i>p</i> = 0,323
C03EB: Combinacions de diürètics de nansa i antialdosterònics	1,00 [0,09-11,03], <i>p</i> = 1,000	1,83 [0,16-20,60], <i>p</i> = 0,623	2,07 [0,18-23,58], <i>p</i> = 0,559	2,00 [0,18-22,06], <i>p</i> = 0,571	0,27 [<0,01-81,94], <i>p</i> = 0,655	0,15 [<0,01-124,90], <i>p</i> = 0,583
Grup N03						
N03AB: Hidantoïnes	1,00 [0,09-11,03], <i>p</i> = 1,000	1,92 [0,17-21,78], <i>p</i> = 0,597	2,24 [0,19-25,92], <i>p</i> = 0,518	4,00 [0,25-63,95], <i>p</i> = 0,327	5,64 [0,33-95,79], <i>p</i> = 0,232	4,89 [0,28-85,85], <i>p</i> = 0,278
N03AE: Benzodiazepínics	0,88 [0,26-2,99], <i>p</i> = 0,838	0,69 [0,18-2,59], <i>p</i> = 0,578	0,76 [0,20-2,90], <i>p</i> = 0,687	3,20 [0,86-11,92], <i>p</i> = 0,083	1,42 [0,20-9,97], <i>p</i> = 0,725	1,19 [0,16-9,04], <i>p</i> = 0,870
N03AF: Carboxamides	1,33 [0,22-7,98], <i>p</i> = 0,753	1,80 [0,29-11,30], <i>p</i> = 0,533	1,78 [0,27-11,75], <i>p</i> = 0,547	2,67 [0,45-15,96], <i>p</i> = 0,283	1,36 [0,15-12,66], <i>p</i> = 0,788	0,78 [0,08-7,65], <i>p</i> = 0,833
N03AG: Derivats d'àcids grassos	3,00 [0,50-17,95], <i>p</i> = 0,229	3,59 [0,57-22,42], <i>p</i> = 0,172	4,01 [0,63-25,65], <i>p</i> = 0,142	12,00 [1,25- 115,36], <i>p</i> = 0,031	8,03 [0,73-88,29], <i>p</i> = 0,089	5,70 [0,48-68,38], <i>p</i> = 0,170
N03AX: Altres antiepilèptics	1,78 [0,69-4,61], <i>p</i> = 0,236	1,84 [0,66-5,12], <i>p</i> = 0,242	1,96 [0,70-5,50], <i>p</i> = 0,203	2,54 [1,03-6,24], <i>p</i> = 0,043	2,59 [0,85-7,90], <i>p</i> = 0,094	1,98 [0,60-6,53], <i>p</i> = 0,263
Grup N06						

Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia

Exposició	Controls Hosp. OR crues (IC del 95 %)	Controls Hosp. OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls Hosp. OR ajustades <sup>#</sup> (IC del 95 %)	Controls Amb. OR crues (IC del 95 %)	Controls Amb. OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls Amb. OR ajustades <sup>#</sup> (IC del 95 %)
N06AA: Inhibidors de la recaptació no selectius	1,33 [0,38-4,72], <i>p</i> = 0,656	1,35 [0,36-5,06], <i>p</i> = 0,657	1,55 [0,40-6,06], <i>p</i> = 0,529	1,83 [0,54-6,14], <i>p</i> = 0,329	1,90 [0,30-11,81], <i>p</i> = 0,492	1,07 [0,18-6,46], <i>p</i> = 0,945
N06AB: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina	1,47 [0,91-2,37], <i>p</i> = 0,115	1,43 [0,86-2,36], <i>p</i> = 0,167	1,50 [0,89-2,51], <i>p</i> = 0,127	4,89 [2,87-8,33], <i>p</i> ≤ 0,001	4,42 [2,21-8,84], <i>p</i> ≤ 0,001	3,52 [1,67-7,41], <i>p</i> ≤ 0,001
N06AX: Altres antidepressius	1,12 [0,58-2,19], <i>p</i> = 0,731	1,00 [0,49-2,03], <i>p</i> = 0,993	1,12 [0,54-2,35], <i>p</i> = 0,761	2,98 [1,51-5,90], <i>p</i> = 0,002	1,22 [0,41-3,62], <i>p</i> = 0,723	0,82 [0,27-2,48], <i>p</i> = 0,719
N06BX: Altres psicoestimulants i nootrópics	2,00 [0,70-5,70], <i>p</i> = 0,195	2,17 [0,72-6,53], <i>p</i> = 0,168	2,25 [0,73-6,94], <i>p</i> = 0,159	14,00 [2,91-67,39], <i>p</i> ≤ 0,001	15,74 [1,83-135,69], <i>p</i> = 0,012	18,50 [1,79-191,49], <i>p</i> = 0,014
N06DA: Inhibidors de l'acetilcolinesterasa	1,27 [0,40-4,10], <i>p</i> = 0,684	1,26 [0,36-4,37], <i>p</i> = 0,715	1,45 [0,41-5,17], <i>p</i> = 0,568	1,56 [0,55-4,46], <i>p</i> = 0,406	0,53 [0,07-3,83], <i>p</i> = 0,530	0,32 [0,04-2,66], <i>p</i> = 0,290
N06DX: Altres fàrmacs per a la demència	3,12 [1,12-8,65], <i>p</i> = 0,029	3,43 [1,16-10,13], <i>p</i> = 0,025	3,97 [1,30-12,08], <i>p</i> = 0,015	3,31 [1,36-8,08], <i>p</i> = 0,009	3,30 [1,04-10,50], <i>p</i> = 0,043	2,98 [0,89-9,96], <i>p</i> = 0,077
Grup R03						
R03AC: Agonistes beta-2 adrenèrgics selectius inhalats	0,40 [0,20-0,81], <i>p</i> = 0,011	0,33 [0,15-0,70], <i>p</i> = 0,004	0,34 [0,16-0,74], <i>p</i> = 0,006	3,17 [1,41-7,15], <i>p</i> = 0,005	3,24 [1,13-9,30], <i>p</i> = 0,029	2,22 [0,73-6,81], <i>p</i> = 0,161
R03AK: Agonistes beta-2 inhalats amb corticosteroides o altres no anticolinèrgics	0,43 [0,20-0,96], <i>p</i> = 0,038	0,37 [0,16-0,88], <i>p</i> = 0,023	0,40 [0,17-0,95], <i>p</i> = 0,038	1,91 [0,81-4,49], <i>p</i> = 0,136	1,40 [0,45-4,39], <i>p</i> = 0,565	0,82 [0,25-2,69], <i>p</i> = 0,742
R03BA: Glucocorticoides	0,17 [0,04-0,74], <i>p</i> = 0,018	0,16 [0,04-0,74], <i>p</i> = 0,019	0,17 [0,04-0,77], <i>p</i> = 0,022	1,14 [0,24-5,50], <i>p</i> = 0,868	2,89 [0,49-17,07], <i>p</i> = 0,242	1,94 [0,31-12,29], <i>p</i> = 0,480
R03BB: Anticolinèrgics	0,65 [0,32-1,31], <i>p</i> = 0,228	0,59 [0,28-1,26], <i>p</i> = 0,175	0,64 [0,30-1,37], <i>p</i> = 0,247	4,70 [1,96-11,28], <i>p</i> ≤ 0,001	6,13 [2,01-18,67], <i>p</i> = 0,001	4,87 [1,46-16,21], <i>p</i> = 0,010
R03CC: Agonistes beta-2 adrenèrgics selectius sistèmics	1,33 [0,22-7,98], <i>p</i> = 0,753	2,57 [0,40-16,36], <i>p</i> = 0,319	2,96 [0,46-19,13], <i>p</i> = 0,255	8,00 [0,73-88,23], <i>p</i> = 0,090	8,00 [0,73-88,23], <i>p</i> = 0,090	6,93 [0,60-79,93], <i>p</i> = 0,121
R03DC: Antagonistes de leucotriens	1,33 [0,38-4,72], <i>p</i> = 0,656	0,86 [0,21-3,55], <i>p</i> = 0,835	0,91 [0,22-3,79], <i>p</i> = 0,903	8,00 [1,47-43,68], <i>p</i> = 0,016	2,04 [0,19-21,81], <i>p</i> = 0,555	1,60 [0,14-17,73], <i>p</i> = 0,703

\*Riscos ajustats per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i fractura prèvia; <sup>#</sup>Riscos ajustats per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi, fractura prèvia, diabetis mellitus i/o polimediació (≥ 4 fàrmacs).

Amb.: ambulatoris; Hosp.: hospitalaris; IC: interval de confiança; OR: raons de contraris (odds ratios); *p*: valor de significació.

Cal destacar les següents associacions de risc significatives en el model ajustat, respecte dels controls hospitalaris:

- Increment de risc, en els dos models ajustats:
  - N06DX: Altres fàrmacs per a la demència.
- Disminució de risc, en el model ajustat per dos factors:
  - C03CA: Diürètics de nansa.
- Disminució de risc, en els dos models ajustats:
  - R03AC: Agonistes beta-2 adrenèrgics selectius inhalats.
  - R03AK: Agonistes beta-2 inhalats amb corticosteroides o altres no anticolinèrgics.
  - R03BA: Glucocorticoides.

Cal destacar les següents associacions d'increment de risc significatives en el model ajustat, respecte dels controls ambulatoris:

- Només en el model ajustat per dos factors:
  - B01AA: Antagonistes de la vitamina K.
  - C03CA: Diürètics de nansa.
  - N06DX: Altres fàrmacs per a la demència.
  - R03AC: Agonistes beta-2 adrenèrgics selectius inhalats.
- En tots dos models:
  - B01AC: Antiagregants.
  - N06AB: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.
  - N06BX: Altres psicoestimulants i nootròpics.
  - R03BB: Anticolinèrgics.

No es va observar cap exposició de signe protector respecte dels controls ambulatoris en l'anàlisi ajustada.

A l'annex II (taula 64), es resumeixen els estimadors de risc per a l'efecte de la durada de l'exposició per a aquests subgrups químics. Els grups N06DX Altres fàrmacs per a la demència (ginkgo biloba, memantina) i el grup N06BX (citicolina, piracetam, hipèric, pirsudanol, vinpocetina) són uns grups heterogenis que, en desglossar-los per principi actiu, no tenen consistència i, per tant, no han estat explorats a fons. Són un marcador de pacients amb deteriorament cognitiu i, per tant, un factor de risc de demència.

## Exposicions als grups d'interès

### *Inhibidors de la bomba de protons*

L'exposició al grup de fàrmacs antiulcerosos globalment va ser la més prevalent de l'estudi, i significativament menor en el grup de controls ambulatoris que en els altres dos grups. Les diferències van ser atribuïbles als IBP, sense diferències significatives atribuïbles a les exposicions a altres antiulcerosos no IBP. La durada de l'exposició va ser més breu en el cas dels controls ambulatoris (taula 45).

Taula 45. Dades d'exposició a antiulcerosos, segona fase

Exposició n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP- Cas
IBP	147 (54,0 %) [47,9 %, 60,1 %]	147 (27,0 %) [23,3 %, 31,0 %]	81 (59,6 %) [50,8 %, 67,9 %]	0,000	0,000	0,290	0,000
Altres antiulcerosos no IBP	25 (9,2 %) [6,0 %, 13,3 %]	32 (5,9 %) [4,1 %, 8,2 %]	7 (5,1 %) [2,1 %, 10,3 %]	0,150	0,080	0,152	0,742
Durada: mitjana (DE), mediana (P25; P75) dies	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP- Cas
IBP	367,3 (641,2) 28 (0; 439)	181,5 (453,0) 0 (0; 61)	446,7 (661,6) 152 (0; 605)	0,000	0,000	0,114	0,000
Altres antiulcerosos no IBP	69,1 (324,1) 0 (0; 0)	53,4 (294,1) 0 (0; 0)	36,6 (227,4) 0 (0; 0)	0,163	0,092	0,152	0,724

AP: atenció primària; DE: desviacions estàndards; IBP: inhibidors de la bomba de protons; IC: interval de confiança; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; P: percentil.

L'increment de risc associat a l'exposició a IBP en el model ajustat emprant controls ambulatoris va ser de 3,3 (IC del 95 % de l'1,96 al 5,58), amb un efecte significatiu de la



durada de l'exposició, amb un increment de risc d'1,85 (IC del 95 % de l'1,41 al 2,42) per a cada increment d'un tercil de durada, de manera que el risc respecte del tercil inferior de durada (tercil de referència) va ser més gran amb les exposicions del tercil de durada superior (OR de 3,39; IC del 95 % de l'1,97 al 5,86); les del tercil intermedi (OR de 2,8; IC del 95 % del 0,94 al 8,32) no varen mostrar un increment significatiu.

En un segon model ajustat per diferències significatives basals en comorbiditat (presència/absència de DM) i polimediació (nombre de fàrmacs menor de 4 o de 4 o més), es va mantenir la significació de l'associació observada, tot i que atenuada (taula 46).

*Taula 46. Odds ratios crues i ajustades pels fàrmacs antiulcerosos, controls ambulatoris*

Grup d' antiulcerosos	OR crues (IC del 95 %)	OR ajustades* (IC de 95 %)	OR ajustades# (IC del 95 %)
Exposició a IBP	3,99 (2,68-5,96) <i>p</i> ≤ 0,001	3,30 (1,96-5,58] <i>p</i> ≤ 0,001	2,27 (1,21-4,27) <i>p</i> = 0,011
Exposició a antiulcerosos no IBP	0,86 (0,37-2,04] <i>p</i> = 0,737	1,13 (0,38-3,39] <i>p</i> = 0,825	0,84 (0,27-2,59) <i>p</i> = 0,760
Relació de dosi-resposta: per a cada increment d'un tercil de durada	2,08 (1,69-2,57) <i>p</i> ≤ 0,001	1,85 (1,41-2,42) <i>p</i> ≤ 0,001	1,52 (1,10-2,10) <i>p</i> = 0,010
Tercil de durada inferior (referència)	-	-	-
Tercil mig de durada	2,50 (1,10-5,67) <i>p</i> = 0,028	2,80 (0,94-8,32) <i>p</i> = 0,064	1,88 (0,58-6,10) <i>p</i> = 0,294
Tercil de durada superior	4,33 (2,85-6,58) <i>p</i> ≤ 0,001	3,39 (1,97-5,86) <i>p</i> ≤ 0,001	2,34 (1,22-4,46) <i>p</i> = 0,010

*\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia; #Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, nombre de fàrmacs prescrits (menor de 4; de 4 o superior) i diabetis mellitus.*

*IBP: inhibidors de la bomba de protons; IC: interval de confiança; OR: raons de contraris (odds ratios); p: valor de significació.*

### Antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

L'exposició al grup de fàrmacs antidepressius va ser globalment força prevalent i amb diferències importants entre els tres grups de pacients, amb un 15 % dels controls ambulatoris, gairebé un 30 % dels controls hospitalaris i gairebé un 42 % dels casos exposats (v. grup N06 a la taula 43). Les diferències globals es van veure també per als ISRS i per als antidepressius no ISRS, a expenses de diferències entre els controls ambulatoris i els altres dos grups. Les diferències entre casos i controls hospitalaris no van ser significatives per als ISRS, i tampoc entre els dos tipus de controls per als antidepressius no ISRS. La durada de l'exposició va ser significativament diferent en els casos que en els controls ambulatoris per als ISRS, i en els casos respecte de tots dos tipus de controls per als antidepressius no ISRS (taula 47).

Taula 47. Dades d'exposició a antidepressius, segona fase

Exposició n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP- Cas
ISRS	54 (19,9 %) [15,3 %, 25,1 %]	41 (7,5 %) [5,5 %, 10,1 %]	37 (27,2 %) [19,9 %, 35,5 %]	0,000	0,000	0,093	0,000
Antidepressius no ISRS	36 (13,2 %) [9,4 %, 17,8 %]	48 (8,8 %) [6,6 %, 11,5 %]	31 (22,8 %) [16,0 %, 30,8 %]	0,000	0,051	0,014	0,000
Durada: mitjana (DE), mediana (P25; P75)	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP- Cas
ISRS	120,2 (400,1) 0 (0; 0)	64,5 (325,2) 0 (0; 0)	153,0 (388,7) 0 (0; 34)	0,000	0,000	0,092	0,000
Antidepressius no ISRS	69,7 (266,5) 0 (0; 0)	55,0 (244,3) 0 (0; 0)	112,3 (307,5) 0 (0; 0)	0,000	0,061	0,017	0,000
Durada de l'exposició superior a 6 mesos n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP- Cas
Inhibidors de la recaptació de serotonina	39 (14,3 %) [10,4 %, 19,1 %]	31 (5,7 %) [3,9 %, 8,0 %]	27 (19,9 %) [13,5 %, 27,6 %]	0,000	0,000	0,154	0,000
Antidepressius no ISRS	23 (8,5 %) [5,4 %, 12,4 %]	40 (7,4 %) [5,3 %, 9,9 %]	19 (14,0 %) [8,6 %, 21,0 %]	0,048	0,578	0,084	0,014

AP: atenció primària; DE: desviacions estàndards; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; IC: interval de confiança; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; P: percentil.

L'increment de risc associat a l'exposició a ISRS en el model ajustat emprant controls ambulatoris va ser de 4,73 (IC del 95 % del 2,33 al 9,61) per al model ajustat per dos factors i de 3,76 (IC del 95 % de l'1,76 al 8,01) per al model ajustat per quatre factors. Per a l'exposició a altres antidepressius no ISRS, es va observar un risc augmentat associat del 2,20 (IC del 95 % de l'1,05 al 4,59) en el model ajustat per dos factors i de l'1,71 (IC del 95 % del 0,79 al 3,71) en el model ajustat per quatre factors. Quan es va categoritzar l'exposició a ISRS per avaluar només l'efecte de les exposicions de durada superior a sis mesos, es va conservar un increment de risc significatiu de 3,53 (IC del 95 % de l'1,54 al 8,08) i del 2,64 (IC del 95 % de l'1,10 al 6,37) en els models ajustats per dos i quatre factors, respectivament. Aquest efecte, però, no es va veure per al grup de fàrmacs antidepressius no ISRS, que no va mostrar associacions de risc significatives per a exposicions de durada superior a sis mesos en cap dels dos models (taula 48).

*Taula 48. Odds ratios crues i ajustades per als fàrmacs antidepressius, controls ambulatoris*

<b>Grup d'antidepressius</b>	<b>OR crues (IC del 95 %)</b>	<b>OR ajustades* (IC del 95 %)</b>	<b>OR ajustades# (IC del 95 %)</b>
Exposició a ISRS	5,10 (2,97-8,75) <i>p</i> ≤ 0,001	4,73 (2,33-9,61) <i>p</i> ≤ 0,001	3,76 (1,76-8,01) <i>p</i> ≤ 0,001
Antidepressius no ISRS	3,26 (1,93-5,49) <i>p</i> ≤ 0,001	2,20 (1,05-4,59) <i>p</i> = 0,036	1,71 (0,79-3,71) <i>p</i> = 0,172
Exposició a ISRS durant 6 mesos o més	4,68 (2,54-8,61) <i>p</i> ≤ 0,001	3,53 (1,54-8,08) <i>p</i> = 0,003	2,64 (1,10-6,37) <i>p</i> = 0,030
Exposició a antidepressius no ISRS durant 6 mesos o més	2,12 (1,16-3,84) <i>p</i> = 0,014	1,35 (0,55-3,30) <i>p</i> = 0,512	0,95 (0,38-2,38) <i>p</i> = 0,907

*\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia; #Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, nombre de fàrmacs prescrits (menor de 4; de 4 o superior) i diabetis mellitus.*

*IC: interval de confiança; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; OR: raons de contraris (odds ratios); p: valor de significació.*

Es van analitzar també separatament els diferents tipus d'antidepressius no ISRS segons l'agrupació que en fa l'ATC (nivell 5) (Taula 49).

Taula 49. Odds ratios crues i ajustades per als grups d'antidepressius, controls ambulatoris

Grup d'antidepressius	OR crues (IC del 95 %)	OR ajustades* (IC del 95 %)	OR ajustades# (IC del 95 %)
N06A (Antidepressius)	4,56 (2,88-7,23) $p \leq 0,001$	3,24 (1,77-5,96) $p \leq 0,001$	2,42 (1,24-4,73) $p = 0,009$
N06AA (Antidepressius inhibidors de la recaptació no selectius)	1,83 (0,54-6,14) $p = 0,329$	1,90 (0,30-11,81) $p = 0,492$	1,07 (0,18-6,46) $p = 0,945$
N06AX (Altres fàrmacs antidepressius)	2,98 (1,51-5,90) $p = 0,002$	1,22 (0,41-3,62) $p = 0,723$	0,82 (0,27-2,48) $p = 0,719$

\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia; #Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, nombre de fàrmacs prescrits (menor de 4; de 4 o superior) i diabetis mellitus.

IC: interval de confiança; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; OR: raons de contraris (odds ratios); p: valor de significació.

Es va observar que l'associació general per al grup d'antidepressius observada en tots tres models és atribuïble específicament al grup d'ISRS, amb un estimador de risc dels ISRS que es manté estable en tots els models d'ajustament. En canvi, els estimadors puntuals de risc són menys extrems com més ajustem el model en funció de diferències basals per als altres dos tipus de fàrmacs: els inhibidors de la recaptació no selectius o tricíclics i el grup d'altres, que inclou els inhibidors de la recaptació de serotonina i/o noradrenalina, els dopaminèrgics i altres antidepressius miscel·lanis.

### **Antidiabètics**

L'exposició al grup de fàrmacs antidiabètics va mostrar diferències en la prevalença entre els dos grups de control, amb un 11,8 % dels controls ambulatoris i un 20,2 % dels controls hospitalaris; els casos, amb un 24,3 % dels casos exposats (v. grup A10 a la taula 43), van ser significativament diferents dels controls ambulatoris, però no dels controls hospitalaris. Les diferències globals ho van ser a expenses dels antidiabètics orals, ja que l'exposició a aquests va ser més del doble de prevalent que l'exposició a insulines. Es van veure diferències significatives entre els controls ambulatoris, tant amb els casos com amb els controls hospitalaris. Per a les insulines, es va observar una tendència no significativa envers una prevalença més elevada en els casos que en els controls ambulatoris.

Les glitazones van ser molt poc prevalents, amb un únic pacient exposat entre els casos, un entre els controls hospitalaris i dos entre els ambulatoris (taula 50).

Taula 50. Dades d'exposició a antidiabètics, segona fase

Exposició n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H- Cas	p AP- Cas
Glitazones	1 (0,4 %) [0,0 %, 2,0 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	1 (0,7 %) [0,0 %, 4,0 %]	0,828	1,000	0,616	0,563
Altres ADO no glitazones	43 (15,8 %) [11,7 %, 20,7 %]	50 (9,2 %) [6,9 %, 11,9 %]	27 (19,9 %) [13,5 %, 27,6 %]	0,001	0,005	0,307	0,000
Insulina	14 (5,1 %) [2,8 %, 8,5 %]	20 (3,7 %) [2,3 %, 5,6 %]	10 (7,4 %) [3,6 %, 13,1 %]	0,167	0,322	0,372	0,062
Durada: mediana (P25; P75)	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H- Cas	p AP- Cas
Glitazones	0,0 (0,1) 0 (0; 0)	3,9 (68,5) 0 (0; 0)	1,7 -	0,829	0,999	0,617	0,568
Altres ADO no glitazones	123,1 (444,0) 0 (0; 0)	76,3 (350,6) 0 (0; 0)	151,7 (457,0) 0 (0; 0)	0,001	0,006	0,305	0,001
Insulina	30,1 (171,5) 0 (0; 0)	18,6 (127,5) 0 (0; 0)	65,1 (282,2) 0 (0; 0)	0,154	0,314	0,350	0,057

ADO: antidiabètics orals; AP: atenció primària; IC: interval de confiança; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; P: percentil.

L'escassa n de pacients exposats a glitazones va limitar l'anàlisi de riscos en aquest grup, sense observar cap diferència significativa.

L'increment de risc associat a l'exposició a antidiabètics orals no glitazones en el model ajustat emprant controls ambulatoris va ser de 2,94 (IC del 95 % de l'1,48 al 5,83) en el model ajustat per dos factors i d'1,26 (IC del 95 % del 0,52 al 3,06) en el model ajustat per quatre factors que incloïa com a factor d'ajust la diabetis. Per a les insulines, el risc va ser de 3,04 (IC del 95 % de l'1,15 al 8,07) en el model ajustat per dos factors i de l'1,36 (IC del 95 % del 0,46 al 4,02) en el model ajustat per quatre factors que incloïa com a factor d'ajust la diabetis (taula 51).

Taula 51. Odds ratios crues i ajustades per als antidiabètics, controls ambulatoris

Grup d'antidiabètics	OR crues (IC del 95 %)	OR ajustades* (IC del 95 %)	OR ajustades# (IC del 95 %)
Exposició a glitazones	2,00 (0,18-22,06) <i>p</i> = 0,571	0,27 (<0,01-84,90) <i>p</i> = 0,658	0,11 (<0,01-46,47) <i>p</i> = 0,474
Exposició a altres ADO no glitazones	2,48 (1,47-4,19) <i>p</i> ≤ 0,001	2,94 (1,48-5,83) <i>p</i> = 0,002	1,26 (0,52-3,06) <i>p</i> = 0,611
Exposició a insulines	2,08 (0,95-4,56) <i>p</i> = 0,066	3,04 (1,15-8,07) <i>p</i> = 0,025	1,36 (0,46-4,02) <i>p</i> = 0,578

\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia; #Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, nombre de fàrmacs prescrits (menor de 4; de 4 o superior) i diabetis mellitus.

ADO: antidiabètics orals; IC: interval de confiança; OR: raons de contraris (odds ratios); *p*: valor de significació.

### **Bisfosfonats**

L'exposició als bisfosfonats va mostrar diferències en la prevalença entre els dos grups de control, amb un 2,9 % dels controls ambulatoris i un 13,6 % dels controls hospitalaris; els casos, amb una exposició del 13,2 %, van ser significativament diferents dels controls ambulatoris, però no dels controls hospitalaris (taula 52).

Taula 52. Dades d'exposició a tractaments de l'osteoporosi, segona fase

Exposició n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP- Cas
Bisfosfonats	37 (13,6 %) [9,8 %, 18,3 %]	16 (2,9 %) [1,7 %, 4,7 %]	18 (13,2 %) [8,0 %, 20,1 %]	0,000	0,000	0,918	0,000
Altres tractaments de l'osteoporosi no bisfosfonats	65 (23,9 %) [19,0 %, 29,4 %]	53 (9,7 %) [7,4 %, 12,5 %]	22 (16,2 %) [10,4 %, 23,5 %]	0,000	0,000	0,073	0,032
Durada: mitjana (DE), mediana (P25; P75)	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Bisfosfonats	71,9 (274,0) 0 (0; 0)	19,3 (149,5) 0 (0; 0)	100,8 (360,6) 0 (0; 0)	0,000	0,000	0,977	0,000
Altres tractaments de l'osteoporosi no bisfosfonats	133,0 (340,0) 0 (0; 0)	83,3 (342,6) 0 (0; 0)	113,6 (362,0) 0 (0; 0)	0,000	0,000	0,092	0,039
Durada de l'exposició a bisfosfonats n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Durada de l'exposició a bisfosfonats categoritzada				0,013	0,179	0,156	0,003
Menys de 3 anys o no exposat	268 (98,5 %) [96,3 %, 99,6 %]	541 (99,4 %) [98,4 %, 99,9 %]	131 (96,3 %) [91,6 %, 98,8 %]				
Entre 3 i 5 anys exposat a bisfosfonats	1 (0,4 %) [0,0 %, 2,0 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	2 (1,5 %) [0,2 %, 5,2 %]				
Més de 5 anys exposat a bisfosfonats	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	1 (0,2 %) [0,0 %, 1,0 %]	3 (2,2 %) [0,5 %, 6,3 %]				

AP: atenció primària; DE: desviacions estàndards; IC: interval de confiança; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; P: percentil.

Per al grup de fàrmacs per al tractament de l'osteoporosi no bisfosfonats, es van veure diferències significatives entre els dos grups de control, amb un 9,7 % dels controls ambulatoris i un 23,9 % dels controls hospitalaris exposats; els casos, amb una exposició del 16,2 %, es van situar entremig, amb diferències significatives respecte dels controls ambulatoris, però no dels controls hospitalaris.

L'increment de risc cru associat a l'exposició a bisfosfonats va perdre significació en el model ajustat emprant controls ambulatoris, passant d'una OR de 4,87 (IC del 95 % del 2,41 al 9,83) a una estimació d'1,63 (IC del 95 % del 0,49 al 5,42) en el model ajustat per

dos factors i d'1,15 (IC del 95 % del 0,32 al 4,11) en l'ajustat per quatre factors. De manera similar, el risc associat a l'exposició a fàrmacs per al tractament de l'osteoporosi no bisfosfonats va passar d'un estimador d'OR cru d'1,78 (IC del 95 % de l'1,04 al 3,05) a un estimador ajustat de 0,99 (IC del 95 % del 0,44 al 2,24) en el model ajustat per dos factors i de 0,59 (IC del 95 % del 0,25 a l'1,38) en l'ajustat per quatre factors. L'anàlisi en funció de la finestra d'exposició va ser significativa només en el model cru, a expenses d'una major proporció de casos amb exposicions superiors a cinc anys. Els models logístics de riscos ajustats va quedar limitat per la mida de la mostra exposada durant tres o més anys a aquests fàrmacs, amb IC molt amples (taula 53).

*Taula 53. Odds ratios crues i ajustades per als tractaments de l'osteoporosi, controls ambulatoris*

Grup de tractaments de l'osteoporosi	OR crues (IC del 95 %)	OR ajustades* (IC del 95 %)	OR ajustades# (IC del 95 %)
Exposició a bisfosfonats	4,87 (2,41-9,83) <i>p</i> ≤ 0,001	1,63 (0,49-5,42) <i>p</i> = 0,427	1,15(0,32-4,11) <i>p</i> = 0,826
Exposició a altres tractaments de l'osteoporosi no bisfosfonats	1,78 (1,04-3,05) <i>p</i> = 0,035	0,99 (0,44-2,24) <i>p</i> = 0,989	0,59(0,25-1,38) <i>p</i> = 0,223
Durada de l'exposició a bisfosfonats categoritzada			
Menys de 3 anys o no exposat (referència)	1	1	1
Entre 3 i 5 anys exposat a bisfosfonats	4,00 (0,56-28,40) <i>p</i> = 0,166	3,90 (0,26-58,78) <i>p</i> = 0,326	1,78(0,09-36,42) <i>p</i> = 0,709
Més de 5 anys exposat a bisfosfonats	12,00 (1,25-115,36) <i>p</i> = 0,031	0,38 (<0,01-54,87) <i>p</i> = 0,702	0,24 (<0,01-54,52) <i>p</i> = 0,610

\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia; #Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, nombre de fàrmacs prescrits (menor de 4; de 4 o superior) i diabetis mellitus.

IC: interval de confiança; OR: raons de contraris (odds ratios); *p*: valor de significació.

## **Validesa interna de l'estudi**

L'anàlisi del risc associat a l'exposició a corticosteroides per tal d'avaluar la capacitat de l'estudi per a detectar una associació de risc ben coneguda va mostrar diferències en la prevalença d'exposició entre els dos grups de control, amb un 1,1 % dels controls ambulatoris i un 4,8 % dels controls hospitalaris exposats; els casos, amb una exposició del 4,4 %, van ser significativament diferents dels controls ambulatoris, però no dels controls hospitalaris (taula 54).



Taula 54. Dades d'exposició a corticosteroides, segona fase

Exposició n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Corticoides sistèmics	13 (4,8 %) [2,6 %, 8,0 %]	6 (1,1 %) [0,4 %, 2,4 %]	6 (4,4 %) [1,6 %, 9,4 %]	0,003	0,001	0,868	0,009
Corticoides inhalats	61 (22,4 %) [17,6 %, 27,9 %]	28 (5,1 %) [3,4 %, 7,4 %]	17 (12,5 %) [7,5 %, 19,3 %]	0,000	0,000	0,016	0,002
Corticoides intranasals	10 (3,7 %) [1,8 %, 6,7 %]	2 (0,4 %) [0,0 %, 1,3 %]	4 (2,9 %) [0,8 %, 7,4 %]	0,001	0,000	0,701	0,004
Altres corticoides tòpics	30 (11,0 %) [7,6 %, 15,4 %]	26 (4,8 %) [3,1 %, 6,9 %]	20 (14,7 %) [9,2 %, 21,8 %]	0,000	0,001	0,286	0,000
Durada: mediana (P25; P75)	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Corticoides sistèmics	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,003	0,001	0,879	0,010
Corticoides inhalats	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,000	0,000	0,020	0,003
Corticoides intranasals	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,001	0,000	0,713	0,004
Altres corticoides tòpics	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,000	0,001	0,248	0,000
Durada de l'exposició a corticoides sistèmics n (%), [IC del 95 %]	Controls hospitalaris n = 272	Controls ambulatoris n = 544	Casos n = 136	p global	p Controls	p H-Cas	p AP-Cas
Durada de l'exposició a corticosteroides sistèmics categoritzada				0,536	0,393	0,811	0,321
Menys de 3 mesos o no exposat	267 (98,2 %) [95,8 %, 99,4 %]	538 (98,9 %) [97,6 %, 99,6 %]	133 (97,8 %) [93,7 %, 99,5 %]				
Entre 3 mesos i 2 anys	3 (1,1 %) [0,2 %, 3,2 %]	3 (0,6 %) [0,1 %, 1,6 %]	3 (2,2 %) [0,5 %, 6,3 %]				
Més de 2 anys	2 (0,7 %) [0,1 %, 2,6 %]	3 (0,6 %) [0,1 %, 1,6 %]	0 (0,0 %) [0,0 %, 2,2 %]				

AP: atenció primària; IC: interval de confiança; H: hospitalaris; n: grandària de la mostra; p: valor de significació; P: percentil.

En el cas de l'exposició a corticoides inhalats, es van observar diferències significatives entre tots tres grups, amb una prevalença en el grup de controls hospitalaris del 22,4 % respecte d'un 5,1 % en els controls ambulatoris; els casos van mostrar una exposició intermèdia, del 12,5 %. Els corticoides tòpics dermatològics van ser més freqüents en els casos que en els altres grups, amb un 14,7 % d'exposició respecte d'un 11 % en els controls hospitalaris i un 4,8 % en els ambulatoris; totes les diferències van ser significatives, excepte en la comparació de controls hospitalaris i casos. Els corticoides intranasals es van emprar significativament menys entre els controls ambulatoris que entre els controls hospitalaris i els casos. Molt pocs casos van

tenir registres de durades d'exposició més llargues de tres mesos, la qual cosa va limitar l'anàlisi de la durada de l'exposició.

L'exposició a corticoides sistèmics va ser semblant en el grup de controls hospitalaris i en el grup de casos, per la qual cosa no es va reproduir l'observació prèviament publicada en altres estudis d'un increment de risc associat a l'exposició a corticoides sistèmics, amb una OR ajustada de 0,73 (IC del 95 % del 0,26 al 12,4). En canvi, l'exposició a corticoides sistèmics va ser significativament menor en el grup de controls ambulatoris que en el grup de casos, reproduint l'observació prèviament publicada d'un increment de risc associat a l'exposició a corticoides sistèmics, amb una OR ajustada de 4,27 (IC del 95 % de l'1,07 al 16,99). En el model ajustat per quatre factors, es va perdre la significació (taula 55).

*Taula 55. Validesa interna: odds ratios crues i ajustades per a fàrmacs corticosteroides sistèmics*

Exposició	Controls hospitalaris front a casos OR crues (IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR crues (IC del 95 %)
Corticoides sistèmics	0,92 (0,34-2,48); <i>p</i> = 0,868	4,00 (1,29-12,40); <i>p</i> = 0,016
Corticoides inhalats	0,51 (0,29-0,90); <i>p</i> = 0,021	2,55 (1,37-4,76); <i>p</i> = 0,003
Corticoides nasals	0,76 (0,21-2,74); <i>p</i> = 0,671	8,00 (1,47-43,68); <i>p</i> = 0,016
Altres corticoides	1,38 (0,76-2,52); <i>p</i> = 0,294	3,48 (1,85-6,52); <i>p</i> ≤ 0,001
Exposició	Controls hospitalaris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)
Corticoides sistèmics	0,73 (0,26-2,06); <i>p</i> = 0,549	4,27 (1,07-16,99); <i>p</i> = 0,039
Corticoides inhalats	0,44 (0,24-0,83); <i>p</i> = 0,011	2,92 (1,29-6,59); <i>p</i> = 0,010
Corticoides nasals	0,84 (0,22-3,21); <i>p</i> = 0,804	6,93 (1,13-42,42); <i>p</i> = 0,036
Altres corticoides	1,34 (0,70-2,53); <i>p</i> = 0,375	3,40 (1,45-7,98); <i>p</i> = 0,005
Exposició	Controls hospitalaris front a casos OR ajustades# (IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR ajustades# (IC del 95 %)
Corticoides sistèmics	0,81 (0,28-2,32); <i>p</i> = 0,693	3,01 (0,70-13,01); <i>p</i> = 0,140
Corticoides inhalats	0,46 (0,24-0,89); <i>p</i> = 0,020	1,98 (0,82-4,76); <i>p</i> = 0,127
Corticoides nasals	0,91 (0,24-3,50); <i>p</i> = 0,889	6,92 (1,06-44,98); <i>p</i> = 0,043
Altres corticoides	1,47 (0,76-2,86); <i>p</i> = 0,251	2,60 (1,04-6,46); <i>p</i> = 0,041

\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia; #Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, nombre de fàrmacs prescrits (menor de 4; de 4 o superior) i diabetis mellitus.

IC: interval de confiança; OR: raons de contraris (odds ratios); *p*: valor de significació.

Respecte dels corticoides inhalats, es va observar una prevalença significativament major en el grup de controls hospitalaris (22,4 %) respecte tant dels casos (12,5 %) com dels controls ambulatoris (5,1 %); entre aquests dos, les diferències també van ser significatives. Els riscos associats a les exposicions van ser protectors quan s'empraven

els controls hospitalaris, amb una OR ajustada per dos factors de 0,44 (IC del 95 % del 0,24 al 0,83) i d'increment de risc quan s'empraven els controls ambulatoris, amb una OR ajustada per dos factors de 2,92 (IC del 95 % de l'1,29 al 6,59). Per al model ajustat per quatre factors, les tendències van ser semblants, tot i que algun dels riscos significatius en els models previs no es van mantenir.

Els riscos, per tant, van ser de signe oposat en funció del tipus de control emprat (disminució de risc amb controls hospitalaris, increment de risc amb controls ambulatoris). La prevalença d'ús de corticoides intranasals en els controls no va ser significativament diferent entre controls hospitalaris i casos, però sí entre controls ambulatoris i casos, de manera que es va observar un increment de risc associat a aquesta exposició, si bé, el fet que hi hagués només dos controls ambulatoris exposats va fer que els IC per als estimadors de risc fossin molt amples. Per últim, l'exposició a altres corticoides tòpics es va associar a estimadors de risc superiors a 1, que només van ser significatius quan els controls emprats van ser els ambulatoris.

## **DISCUSSIÓ**

S'ha fet un estudi de casos i controls per avaluar el risc de fractura de fèmur o pelvis associat a diferents exposicions farmacològiques, identificant els casos atesos en el servei d'urgències de la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell i comparant les exposicions farmacològiques amb les de controls procedents del mateix entorn geogràfic. L'estudi s'ha desenvolupat en dues fases: una inicial amb controls triats al mateix servei d'urgències, que va concloure una manca de validesa interna de l'estudi per probable biaix de selecció, i una segona fase en la que els controls es van identificar a partir dels registres sanitaris d'atenció primària de la mateixa àrea geogràfica d'influència de l'hospital, emprant les dades de l'història electrònica d'atenció primària. En aquesta segona fase, s'ha conclòs una validesa interna del disseny acceptable mitjançant la reproductibilitat de l'observació dels riscos associats a la utilització de corticoides, que han estat àmpliament descrits prèviament en diversos entorns. Per a les exposicions d'interès que eren l'objectiu del present estudi, s'han observat increments de risc significatius associats a l'exposició crònica a IBP i a antidepressius ISRS. Tanmateix, s'han observat increments de risc associats a l'exposició a diürètics de nansa, agonistes beta-2 adrenèrgics selectius inhalats, anticolinèrgics inhalats, antagonistes de la vitamina K i antiagregants.

A continuació, es discuteixen en detall els resultats per a les diferents exposicions farmacològiques, els aspectes de disseny de l'estudi i les implicacions de la utilització d'un tipus o altre de controls, i les limitacions i conclusions de l'estudi.

### ***Població estudiada***

#### **Casos**

Els casos varen ser seleccionats de manera exhaustiva entre tots els pacients atesos al servei d'urgències de l'hospital de referència d'una població de 420 000 habitants i en el que s'atenen pràcticament totes les fractures per fragilitat d'aquesta àrea, en especial, de fèmur o pelvis.

La decisió d'estudiar només les fractures de fèmur o pelvis es va fonamentar en el fet que són un tipus freqüent de fractura i, probablement, les que condicionen major morbimortalitat.<sup>26,28</sup> També, en el fet que les fractures de fèmur i pelvis, invariablement, requereixen atenció hospitalària, a diferència de les vertebrals, les de canell i altres, que són en molts casos detectades únicament mitjançant tècniques radiològiques morfomètriques i poden ser tractades als serveis d'urgències d'atenció primària.<sup>16,25</sup> Aquesta selecció, doncs, garanteix que la identificació dels casos incidents durant el període estudiat ha estat pràcticament exhaustiva. No es pot descartar que alguns pacients de la nostra àrea d'influència geogràfica amb fractures de fèmur o pelvis hagin estat atesos en un sistema privat de salut i, en aquest supòsit, no haurien estat identificats pel nostre estudi. No obstant, aquesta situació aplicaria de manera semblant a la probabilitat d'ésser identificat com a control, tant a nivell hospitalari (atenció en sistemes sanitaris privats) com a nivell d'atenció primària (no utilització del sistema públic). D'altra banda, en aquesta franja d'edat, es pot considerar que la utilització del sistema públic és majoritària, doncs la gairebé gratuïtat del servei per als pensionistes n'és incentivadora, i la regió de referència majoritàriament no es considera una àrea socioeconòmicament rica.

Adicionalment, i per tal de confirmar que les fractures identificades eren fractures per fragilitat, en tots els casos, la fractura va ser validada per un metge del servei de traumatologia de l'hospital d'acord amb la història clínica i les proves d'imatge. Per tant, es pot defensar la mostra de casos estudiada com a representativa de les fractures de fèmur o pelvis per fragilitat esdevingudes al nostre entorn.

Les característiques demogràfiques de la població estudiada mostren un predomini de fractures en les dones i un risc augmentat amb l'edat, de manera que, com a població, els casos van ser d'edat avançada (edat mitjana de 82,35 i un 30 % dels casos en la franja d'edat de 82 a 95 anys) i amb un predomini clar de dones, que varen representar un 79,4 % de la mostra.

Les dades del nostre estudi són semblants a les referides a altres estudis de fractures per medicaments i consistents amb l'epidemiologia descrita per a les fractures per fragilitat,<sup>29,66,67</sup> la qual cosa proporciona validesa externa a l'estudi.

L'augment de la incidència de fractures amb l'edat està relacionat amb el fet que les fractures per fragilitat s'associen a canvis en el balanç entre la resorció i formació òssies que condicionen una baixa massa òssia i un deteriorament de la microarquitectura del teixit ossi.<sup>240,292</sup> El balanç entre la resorció i formació òssies està generalment acoblat al llarg de la vida; així, durant la infància i l'adolescència, existeix una elevada resorció òssia, però amb una formació d'os encara més gran, amb el resultat d'augment de la massa esquelètica. Aquesta situació anabòlica arriba al pic màxim de massa òssia aproximadament en la tercera dècada de la vida, i després la resorció de l'os supera la formació, amb pèrdua progressiva de massa òssia.<sup>240,292</sup>

Tant les fractures no vertebrals com les fractures vertebrals són la conseqüència d'un increment en la fragilitat òssia, però les no vertebrals i, en particular, les de fèmur, solen aparèixer més tard, entre una i dues dècades després, i amb un increment exponencial de la seva incidència amb els anys.<sup>292</sup>

La taxa de pèrdua de massa òssia és inicialment lineal en ambdós sexes, de l'1,2 % per any en homes i de l'1 al 4 % per les dones, però s'accelera en les dones després de la menopausa, quan la velocitat de pèrdua de massa òssia augmenta amb rapidesa fins el 10 % en els primers cinc anys.<sup>293</sup> El mecanisme pel qual la deficiència d'estrògens origina pèrdua òssia no es coneix en la seva totalitat. Les cèl·lules òssies presenten receptors d'estrògens, i la deficiència estrogènica origina un desequilibri del remodelat ossi amb un clar predomini de la resorció. Aquests efectes directes sobre l'os s'expliquen pels canvis en determinades citocines i factors de creixement en el microambient ossi. Els estrògens poden estimular factors locals i interferir en l'acció dels osteoclasts i augmentar la proliferació d'osteoblasts, i incrementen la producció de proteïnes, com l'IGF-1, el procol·lagen de tipus I i la proteïna òssia morfogenètica. Els estrògens també poden inhibir la d'IL-1 i del TNF- $\alpha$ , produïts pels monòcits de l'estroma de la medul·la òssia, que afavoreixen la resorció òssia.<sup>292,294,295</sup> Per tant, la seva absència explica el declivi en la massa òssia observat en dones postmenopàusiques i en conseqüència una major incidència de fractures en dones, com l'observada a l'estudi.

Els antecedents de fractura prèvia i d'osteoporosi van ser significativament més freqüents entre els casos (42,6 % i 14 %, respectivament) que en els controls hospitalaris (19,9 % i 5,5 %, respectivament) i també que en els controls ambulatoris (0,4 % i 2,4 %, respectivament).

respectivament). Aquests factors de risc han estat repetidament descrits a la literatura mèdica com a importants predictors de fractures per fragilitat.<sup>70,72,77-80</sup> Els resultats observats al nostre estudi mostren un increment del risc de fractura, en els pacients amb antecedents personals de fractures, de 2,97 (IC del 95 % de l'1,87 al 4,72) amb controls hospitalaris i de 229,52 (IC del 95 % de l'31,79 al 1657,18) amb controls ambulatoris. Aquests valors són semblants o inclús superiors a altres estudis<sup>70,79,80</sup> sobretot en els controls ambulatoris on el risc pot estar sobreestimat per una manca de documentació dels antecedents de fractures a la història clínica d'atenció primària.

En una metanàlisi<sup>77</sup> d'estudis que avaluaven la relació entre fractures per fragilitat i l'antecedent de fractures prèvies, es va trobar que les associacions més fortes s'observaven en les dones amb fractures vertebrals preexistents, que tenien aproximadament quatre vegades més risc de posteriors fractures vertebrals que aquelles sense fractures prèvies. Aquesta associació és semblant a la que va mostrar un altre estudi<sup>72</sup> on el fet d'haver patit una fractura vertebral augmentava en cinc vegades el risc de patir una nova fractura vertebral l'any següent. La majoria dels estudis inclosos a la metanàlisi<sup>77</sup> van informar de riscos relatius al voltant de 2 per altres combinacions de llocs de fractura prèvia i futura. En un estudi fet amb les dades de la General Practice Research Database (GPRD) del Regne Unit, els homes i les dones majors de 65 anys d'edat amb una fractura vertebral prèvia tenien un risc a cinc anys de fractura de fèmur del 6,7 % i del 13,3 %, respectivament.<sup>78</sup>

En el nostre estudi, la presència d'un diagnòstic previ d'osteoporosi mostra un increment significatiu del risc de fractures tal com era d'esperar, amb una OR estimada de 2,85 (IC del 95 % de l'1,37 al 5,92) amb controls hospitalaris i una OR de 8,46 (IC del 95 % del 3,67 al 19,53) amb controls ambulatoris. Cal destacar que la metodologia de recollida de les dades no permet distingir si el diagnòstic d'osteoporosi es va fer d'acord amb determinacions de DMO únicament, si es tracta de diagnòstic clínic, o d'una avaluació mixta. Tot i que la DMO s'utilitza per a diagnosticar l'osteoporosi i avaluar el risc de fractures, s'ha constatat en diversos estudis que aquesta prova reflecteix únicament un component de la fortalesa òssia, la densitat mineral, i és necessària la presència d'altres factors de risc perquè, efectivament, es produeixi un augment de la probabilitat de patir una fractura.<sup>70,296</sup>

La presència d'osteoporosi radiològica o determinada pel valor de la DMO és un important factor de risc de fractures. Aquesta mesura radiològica és un marcador del procés de desequilibri entre l'absorció i la resorció òssia que repercuteix en una pèrdua neta de teixit ossi i afectació de les seves propietats materials i, per tant, en la susceptibilitat de l'individu de patir fractures. La definició d'osteoporosi implica tant un aspecte qualitatiu d'alteració de l'arquitectura òssia com un de quantitatiu, que és el que està relacionat amb la DMO. Una DMO baixa s'ha relacionat amb un cert risc de fractura, si bé, no hi ha una relació prou forta entre DMO baixa i fractura com per a considerar aquest paràmetre com a un predictor en si mateix.<sup>77</sup>

Com que en el nostre estudi hem confirmat la presència d'un risc augmentat per als pacients amb antecedents de fractura prèvia i d'osteoporosi, que és consistent amb altres estudis i, per tant, esperable, hem inclòs ambdós factors a totes les anàlisis multivariants ajustades, per tal de discernir el risc de fractures associat a fàrmacs d'aquell que pogués ser atribuïble a la presència de qualsevol d'aquests dos factors.

En diverses eines d'avaluació de risc de fractures, s'incorporen factors de risc addicionals. Per exemple, l'índex FRAX inclou l'edat, el sexe, la raça, el pes, l'IMC, els antecedents de fractures per fragilitat, els antecedents de fractures de fèmur dels pares, l'ús de corticoides orals, l'antecedent d'artritis reumatoide i altres causes secundàries d'osteoporosi, com ara el tabaquisme i la ingesta d'alcohol de més de tres unitats diàries.<sup>297</sup> Els altres factors de risc que també presenten una forta associació i uniformitat en diferents estudis són tant el baix pes com un baix IMC.<sup>70,81</sup> Aquest efecte s'ha atribuït en part a la correlació positiva que existeix entre la DMO i l'IMC,<sup>296,298</sup> com també a l'increment en l'absorció d'energia del traumatisme pels teixits tous en la gent obesa.

En la població estudiada al nostre estudi, la talla va ser, en general, molt baixa i, en particular, als casos d'ambdós sexes; en canvi, el pes va ser relativament elevat a les dones, no tant als homes. L'IMC en les dones va ser significativament més elevat en els controls hospitalaris respecte del ambulatoris; en els homes, no hi van haver diferències significatives entre casos i ambdós tipus de controls. No obstant, cal destacar que es va tenir informació sobre pes i talla només per un nombre limitat de pacients, ja que, sovint, aquesta dada no es trobava recollida a la història clínica. Per tant, és possible que



hi hagi cert biaix pel registre de valors extrems, i que, per aquest motiu, la talla de la població sigui especialment baixa, i hi hagi un cert biaix cap a pesos més elevats, que poden requerir seguiments mèdics específics. De manera semblant, la informació sobre antecedents familiars de fractures va ser considerada marginal i no fiable, ja que no es recull de manera sistemàtica en les històries clíniques d'atenció primària ni hospitalària.

La resta de factors de risc que també s'han associat de forma significativa a les fractures<sup>70</sup> com ara l'artritis reumatoide no ha mostrat significació clínica en el nostre estudi, probablement, degut a la baixa prevalença d'aquest factor en la població estudiada (únicament un cas tenia l'antecedent d'artritis reumatoide). Respecte als antecedents de consum d'alcohol i d'hàbit tabàquic, es van referir en relativament pocs casos (un 4,4 % de fumadors actius i un 1,5 % de bevedors moderats entre els casos). Es van observar percentatges semblants de fumadors actius en els tres grups i diferències significatives en el percentatge d'exfumadors per als controls ambulatoris respecte als hospitalaris i els casos. Pel que fa a l'hàbit enòlic, es van observar diferències significatives en el percentatge de bevedors lleus i moderats entre els casos i els controls ambulatoris. No obstant, no es pot descartar que aquests factors estiguessin recollits només parcialment en les dades emprades, ja que es va fer una recollida retrospectiva d'informació per a aquests paràmetres només si constaven a la història clínica, i la seva avaluació sol ser heterogènia en l'entorn d'atenció primària. Amb tot, les nostres troballes són semblants a les publicades en altres estudis fets al nostre país.<sup>261,299</sup> Tanmateix, la manca d'associació amb les fractures d'alguns d'aquests factors considerats de risc com el tabac, l'alcohol o l'edat de la menopausa s'ha descrit prèviament en altres estudis.<sup>83,260</sup>

Un antecedent pel qual també s'han descrit associacions rellevants és la diabetis. S'ha descrit que per si mateixa representa un risc incrementat de fractures no vertebrals per fragilitat,<sup>300</sup> que podria estar relacionat amb certes complicacions de la diabetis, com ara la neuropatia perifèrica i les hipoglucèmies, que poden augmentar el risc de caigudes, però també sembla que la deficiència d'insulina i la hiperglucèmia poden tenir un paper determinant en les alteracions de la formació òssia i, eventualment, amb la utilització de determinats hipoglucèmians com ara les glitazones.<sup>191,210,227</sup>

En el nostre estudi, la diabetis es va referir amb freqüències semblants per als casos (33,8 %) i els controls hospitalaris (29,8 %), però va ser significativament menys freqüent en els controls ambulatoris (22,6 %). Aquesta significativament major prevalença de diabetis entre els casos en relació amb els controls ambulatoris i molt semblant als controls hospitalaris pot ser deguda al fet que la morbiditat relacionada amb la diabetis sovint representa necessitat d'atenció urgent hospitalària. No podem descartar una certa sobrerepresentació dels pacients diabètics entre els controls hospitalaris triats al nostre estudi. D'altra banda, en el nostre estudi, podem considerar que l'increment de risc associat a la diabetis és totalment independent de l'ús de glitazones, ja que l'exposició a aquestes es va produir de manera totalment anecdòtica (v. més endavant). Per tant, d'acord amb les descripcions prèvies publicades i amb els resultats de la segona fase de l'estudi, hem considerat que l'antecedent de diabetis determina un increment rellevant del risc de fractures, i l'hem inclòs en un dels models multivariants ajustats emprats a l'anàlisi de riscos.

Recentment, al nostre medi, s'ha descrit un increment de risc de fractures de fèmur en homes associat a comorbiditats comunes, com ara la diabetis, però també la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), la malaltia cerebrovascular, la insuficiència renal i la infecció crònica per VIH; aquest increment es va avaluar de manera indirecta mitjançant la utilització de l'índex de comorbiditats de Charlson.<sup>301</sup> Malauradament, aquesta informació no estava disponible en el moment del disseny d'aquest estudi, i aquestes comorbiditats no es varen recollir de manera sistemàtica, per la qual cosa, no s'han pogut emprar aquests antecedents dins els models d'ajustament per tal de tractar d'aïllar els possibles efectes de la comorbiditat respecte de la utilització de diferents tractaments.

Altres factors descrits com associats al risc augmentat de fractures (hipertiroïdisme i malnutrició) van ser globalment poc freqüents, tot i que significativament menys freqüents en els controls ambulatoris (0,6 % i 0,2 %) que en els casos (2,9 % i 2,2 %) i els controls hospitalaris (1,5 % i 1,5 %). Cal destacar que la majoria d'aquests factors no es recollien de manera sistemàtica a la història clínica, de manera que la seva presència pot estar infraestimada; de fet, com que la freqüència d'aquests factors va ser globalment

molt baixa, es va prendre la decisió de no incloure'ls com a factors d'ajustament en el model logístic.

## **Controls hospitalaris**

La majoria d'estudis de casos i controls que s'han realitzat de risc de fractures associades a medicaments són estudis fets amb bases de dades epidemiològiques de l'àmbit de l'atenció primària. Hi ha molt pocs estudis de casos i controls realitzats amb controls procedents de l'àmbit hospitalari,<sup>251,302,303</sup> sent dos d'ells de risc de fractura de fèmur associat a bisfosfonats. Aquesta circumstància, probablement, podria ser deguda al fet que els controls hospitalaris presenten, en general, més comorbiditats i podrien ser menys representatius de la població d'on surten els casos, podent ocasionar més biaixos de selecció.

Durant el període d'estudi, finalment i després d'excloure els conjunts de casos i controls dels que no es disposava d'informació, es van identificar 272 controls entre els pacients que van acudir a urgències en el mateix període per una malaltia no relacionada amb una fractura òssia, i es van poder emparellar exactament per a la mateixa edat i sexe amb els casos. La resta de les característiques morfològiques, el pes i la talla no van mostrar diferències significatives entre els casos i controls hospitalaris, no entre ambdós tipus de controls. L'IMC dels controls hospitalaris respecte als ambulatoris va ser significativament més elevat en les dones i sense diferències en els homes. Pel que fa als factors de risc de fractures, van ser comparables casos i controls hospitalaris a excepció dels antecedents de fractura prèvia i osteoporosi, que van presentar major prevalença entre els casos amb diferències estadísticament significatives, tal com mostren altres estudis.<sup>4,46,72,73,77,78</sup>

En quant a les malalties que presentaven els controls hospitalaris, si bé es van evitar els diagnòstics relacionats amb les exposicions d'interès i, en general, s'intentava evitar l'acumulació de pacients amb una malaltia determinada, els motius de consulta dels pacients d'edat avançada que són atesos al nostre servei d'urgències tendeixen a acumular una sèrie de malalties cròniques que són degudes a comorbiditats comunes com ara l'MPOC, la insuficiència cardíaca o les malalties derivades de la diabetis de llarga evolució. Per exemple, els controls hospitalaris tenen més antecedents de diabetis

(de tipus 1 i 2) que els controls ambulatoris, però sense diferències amb els casos. Aquest fet podria haver generat un cert biaix en la selecció dels controls, ja que, en algun cas, el motiu d'admissió, com, per exemple, les complicacions vasculars perifèriques, podria haver estat relacionat amb la malaltia o l'exposició en estudi.

La majoria dels controls hospitalaris pertanyen als serveis de medicina interna i, en menor nombre, a cirurgia, seguint la mateixa proporció general que segueixen les urgències d'adults ateses en el nostre centre. Els diagnòstics d'ingrés més freqüents han estat les malalties respiratòries, tant de causa infecciosa com els episodis de broncospasme, i les malalties cardíques, tant per insuficiència cardíaca com per manifestacions de tipus isquèmic, ja que aquestes són les malalties d'adults que acudeixen amb més freqüència als serveis d'urgències hospitalaris, però, d'altra banda, són molt prevalents en la població anciana.

Aquest perfil de pacients es veu reflectit en els resultats de l'estudi pel que fa a la utilització de medicaments, ja que els grups farmacològics més emprats han estat: cardiovascular, sistema nerviós, aparell digestiu (que sol anar paral·lel a l'anterior en població anciana), teràpia hematològica (principalment, antiagregants i anticoagulants), sistema musculoesquelètic i teràpia respiratòria. Aquest patró d'utilització de medicaments ha estat molt semblant al dels casos, sense diferències significatives en tots els grups, a excepció de la teràpia respiratòria i antiinfecciosos, i molt diferent als controls ambulatoris, que mostren diferències significatives respecte als casos en pràcticament tots els grups. Així doncs, no es pot descartar una certa sobrerrepresentació de malalts amb patologia cardiovascular i respiratòria en el nostre grup de controls hospitalaris que pot haver condicionat un biaix en aquest grup fent que no sigui realment representatiu de la població d'origen dels casos.

En resum, la població de controls hospitalaris és més semblant a la població de casos en quant a polimediació i pluripatologia, amb una certa sobrerrepresentació de patologia i exposicions farmacològiques cardiovasculars i respiratòries, i força diferent a la població de controls ambulatoris. El possible biaix d'informació en quant a la recuperació diferencial de les dades seria igual en els casos que en els controls, ja que en ambdós casos les dades sobre exposicions i factors de risc van ser extretes de les històries clíniques de l'hospital i d'atenció primària, i les dades de prescripció dels

registres de dispensació. Per tant, podríem concloure que la població de controls hospitalaris no podem assegurar que no tingui cert biaix de selecció i que sigui representativa de la població d'origen dels casos.

## **Controls ambulatoris**

Els estudis de casos i controls sobre risc de fractures associat a medicaments s'han realitzat en la majoria de casos amb grans bases de dades epidemiològiques en els diferents països. Molt pocs estudis s'han realitzat a partir de la informació procedent de les històries clíniques o mitjançant entrevista o enquesta al propi pacient<sup>304</sup>. Aquest fet diferencial pot fer que la informació recollida amb un i altre mètode sigui de diferent qualitat.

En la segona fase de l'estudi, es van identificar un total de 660 controls ambulatoris pels 165 casos inicials, però es van haver d'excloure 29 conjunts de casos i controls (29 casos i 116 controls) per manca de dades dels controls pel fet que alguns pacients atesos com a casos no corresponien a les àrees bàsiques on teníem accés a les dades. Aquests conjunts de 29 casos i els seus respectius controls també es van eliminar de la població analitzada en la primera fase, per així mantenir la comparabilitat entre les dues fases en estudi.

En el nostre estudi, la població final de controls ambulatoris va ser de 544 amb un 79 % de dones i una mitjana d'edat de 82 anys, sense diferències amb els casos i els controls hospitalaris pel tipus de disseny emparellat. La resta de les característiques morfològiques van ser comparables entre els grups, amb el mateix IMC entre els casos i els controls ambulatoris i lleugerament superior en els controls hospitalaris, amb diferències significatives en dones, però no en homes. Pel que fa als hàbits tòxics, hi va haver diferències entre els grups en quant a l'hàbit tabàquic, amb una proporció de fumadors actius i exfumadors superior en els casos i els controls hospitalaris, i en l'hàbit enòlic, amb una proporció superior de bevedors lleus moderats entre els controls ambulatoris i amb diferències significatives respecte als casos.

Els factors de risc de fractures van ser comparables entre els casos i els controls, a excepció dels antecedents de fractura prèvia i osteoporosi, que van presentar

diferències significatives entre els casos i ambdós tipus de controls, tal com mostren altres estudis publicats.<sup>4,46,72,73,77,78</sup>

Altres factors de risc en què es van observar diferències significatives únicament entre els casos i els controls ambulatoris van ser en els antecedents de diabetis de tipus 2 (en la de tipus 1, el nombre d'observacions va ser molt baix). La resta de factors de risc —hipertiroidisme, malnutrició i malaltia hepàtica crònica—, el nombre de casos és molt escàs i, per tant, no es van observar diferències estadísticament significatives.

No es van poder recollir dades d'antecedents patològics ni de motiu de consulta en la data índex d'aquests controls, amb el que no podem comparar la morbiditat dels controls ambulatoris amb els hospitalaris i amb els casos. L'únic element que ens pot servir per comparar la morbiditat dels diferents grups és el consum de medicaments, com a marcadore indirecte de la presència de malaltia associada, que mostrava menor exposició a medicaments en els controls ambulatoris que en els casos i els controls hospitalaris (mediana de 3 fàrmacs per pacient en els controls ambulatoris, de 8 fàrmacs per pacient en els casos i de 10 fàrmacs per pacient en els controls hospitalaris). Aquest fet mostra que la població ambulatoria, malgrat ser una població envellida, presenta menys consum de medicaments probablement per tenir una menor morbiditat. Les dades de consum de medicaments en els controls ambulatoris són comparables amb les dades d'estudis en pacients majors de 65 anys en l'àmbit ambulatori, que mostren valors de consum que oscil·len entre 2,6 i 4,13 medicaments per malalt.<sup>305-308</sup> Els medicaments més utilitzats pels controls ambulatoris han estat, segons la classificació ATC, els del grup C (aparell cardiovascular), els del grup A (aparell digestiu i metabolisme) i els del grup N (sistema nerviós), la qual cosa es correspon als grups terapèutics més consumits per la població espanyola a l'any 2010.<sup>309</sup>

En resum, la població de controls ambulatoris es considera una mostra representativa de la població ambulatoria d'origen dels casos i, per tant, vàlida per a la identificació de factors associats a la malaltia.

## **Conclusions sobre la població estudiada**

En total, la població estudiada en aquesta segona fase ha estat de 952 pacients —136 casos, 272 controls hospitalaris i 544 controls ambulatoris—, marginalment inferior als

140 casos previstos inicialment. No obstant, la mida de la mostra segueix sent adequada per a detectar associacions significatives de rellevància clínica.

Les característiques demogràfiques de la població estudiada mostren un predomini de dones (79,4 %) i una mitjana d'edat elevada (82,35 anys), de manera semblant a altres estudis de fractures per medicaments i consistents amb l'epidemiologia de les fractures no vertebrals per fragilitat.<sup>29,66,67</sup>

Els factors de risc de fractures entre els casos de la primera i la segona fase són molt semblants; únicament, cal destacar un percentatge una mica menor de casos amb fractures prèvies en aquesta segona fase (del 47,5 % front al 42,6 %), però que continua mostrant diferències significatives respecte als dos tipus de controls. Els controls ambulatoris mostren un percentatge menor d'antecedents de fractura prèvia (del 0,4 % front al 19,9 %) i també d'osteoporosi (del 2,4 % front al 5,5 %) que els controls hospitalaris.

Pel que fa a la prevalença d'ús dels fàrmacs estudiats, la mostra segueix sent apropiada per a l'estudi de tres dels quatre grups d'interès: els antiulcerosos IBP, els antidepressius ISRS i els bisfosfonats, que tenen una prevalença d'ús a la població estudiada semblant a la prevista pels casos i els controls hospitalaris, tot i que inferior pels controls ambulatoris. L'exposició dels controls ambulatoris va ser inferior a l'esperada i això pot haver condicionat que els riscos detectables hagin estat més extrems (taula 56). Per a les glitazones, la seva prevalença continua sent anecdòtica, i ens impedeix analitzar el risc de fractures associat a aquesta exposició. Pel que fa als fàrmacs emprats per a l'anàlisi de sensibilitat, les prevalences d'ús dels corticoides han estat, en general, apropiades per a la seva anàlisi, encara que en els controls ambulatoris són molt inferiors que en els controls hospitalaris, probablement en relació a un biaix de selecció d'aquests darrers.

Taula 56. Prevalença d'exposició als grups de fàrmacs estudiats

Grups terapèutics d'interès	Prevalença d'ús prevista al disseny	Controls hospitalaris		Controls ambulatoris		Casos	
		N	%	N	%	N	%
Antiulcerosos IBP	40 %	147	54	147	27	81	59,6
Antidepressius ISRS	20 %	54	19,9	41	7,5	37	27,2
ADO de tipus glitazona	-	1	0,4	2	0,4	1	0,7
Bisfosfonats	7 %	37	13,6	16	2,9	18	13,2
<b>Grups emprats per a l'anàlisi de sensibilitat</b>							
Antiulcerosos sistèmics no IBP	-	25	9,2	32	5,9	7	5,1
Antidepressius no ISRS	-	36	13,2	48	8,8	31	22,8
ADO de tipus no glitazona	-	43	15,8	50	9,2	27	19,9
Insulines	-	14	5,1	20	3,7	10	7,4
Antiosteoporòtics no bisfosfonats	-	65	23,9	53	9,7	22	16,2

ADO: antidiabètics orals; IBP: inhibidors de la bomba de protons; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; N: grandària de la mostra.

En resum, la població estudiada, malgrat les exclusions necessàries realitzades en aquesta segona fase, presenta poques diferències amb la primera fase i, per tant, els casos continuen sent representatius de tots els possibles casos esdevinguts a l'àrea d'influència de l'hospital. Les diferències entre els controls hospitalaris i ambulatoris en quant a la presència de factors de risc i prevalença d'ús dels fàrmacs estudiats reforça la conveniència d'aquesta segona fase.

Recapitulant, es pot considerar que els casos seleccionats en el present estudi consisteixen en una mostra raonablement representativa i fiable de la població afectada per fractures per fragilitat òssia de fèmur o pelvis durant el període estudiat, que presenten una edat i una distribució de gènere concordant amb les dades epidemiològiques descrites, i unes característiques de risc semblants a les més freqüentment descrites, en particular, pel risc associat als antecedents de fractures per



fragilitat o osteoporosi diagnosticada i, per tant, considerem vàlida la nostra mostra per a la identificació de factors associats a la malaltia. Tanmateix, la nostra població és freqüentment polimedicada i, en ella, la presència de diabetis s'ha observat com a factor diferencial associat a un risc superior de fractures.

## ***Resultats de l'estudi***

### **Utilització de medicaments**

La utilització de fàrmacs va ser molt diferent en els tres grups comparats, de manera que els controls ambulatoris van emprar de mitjana molts menys fàrmacs (3 fàrmacs) que els pacients hospitalaris, tant controls (10 fàrmacs) com casos (8 fàrmacs). La polimedicació, definida com a utilització de quatre o més fàrmacs, es va observar en un 76,5 % dels casos, un 77,2 % dels controls hospitalaris i un 42,1 % dels controls ambulatoris.

S'ha descrit repetidament que la utilització conjunta de diversos medicaments, especialment, en les persones grans, s'associa a una major freqüència de caigudes i a un augment del risc de fractures a partir de la utilització de quatre o més fàrmacs. La polimedicació és, per tant, un factor de risc de caigudes i fractures, tant com a marcador indirecte de pacient fràgil, com per a la seva implicació en accidents motivats o propiciats per reaccions adverses, que es poden veure incrementats per les possibles interaccions.<sup>310-314</sup> Al nostre entorn, un 20 % dels habitants més grans de 70 anys reben tractament amb cinc o més fàrmacs,<sup>38</sup> i s'ha descrit que la mitjana de fàrmacs que prenen els pacients que van patir una caiguda era de  $4,4 \pm 2,6$ , i que el 46,8 % prenia algun psicofàrmac en tractament crònic.<sup>89,90</sup> D'altra banda, el nombre de fàrmacs que rep crònicament un pacient en un moment determinat és un indicador indirecte de la seva pluripatologia i fragilitat i, en aquest sentit, és important com a factor de risc per a identificar subjectes amb un estat de salut més deteriorat.

En un estudi recentment publicat, els autors troben una relació de dosi-resposta en tres indicadors de la qualitat de la utilització de medicaments (polifarmàcia, ús de medicaments potencialment inapropiats i nombre de medicaments anticolinèrgics) amb l'ingrés hospitalari per qualsevol causa i, específicament per fractura, un cop ajustat per

edat, sexe i diferents comorbiditats. Així, el nombre de medicaments superior a 4 incrementa el risc de patir una fractura: amb un nombre de 5 a 9 medicaments, el RR és d'1,18 (IC del 95 % de l'1,12 a l'1,24), i amb 10 o més medicaments, el RR és d'1,54 (IC del 95 % de l'1,42 a l'1,66).<sup>315</sup>

El risc de fractura associat a la polimediació va ser en el nostre estudi de 0,96 (IC del 95 % del 0,58 a l'1,57) quan la referència van ser els controls hospitalaris, i de 4,76 (IC del 95 % del 3,05 al 7,45) quan la referència van ser els controls ambulatoris.

En el nostre estudi, considerant que no disposàvem d'informació recollida sistemàticament sobre els antecedents mèdics dels pacients per a poder emprar ajustos per comorbiditats, vàrem considerar rellevant incloure la polimediació com a factor d'ajust a una de les l'anàlisi multivariants, com a indicador directe d'ús de fàrmacs i com a marcador indirecte de comorbiditat en un dels models ajustats.

En la primera fase de l'estudi, dels 486 subjectes estudiats, un 84,15 % utilitzaven almenys una medicació crònica de forma prèvia a la inclusió en l'estudi, amb una mitjana de 11,42 fàrmacs per pacient. És a dir, es tracta d'una població d'edat avançada amb polimediació; els controls tenien un nombre de medicacions una mica més gran que els casos, tot i que no va arribar a la significació estadística. Aquest nombre de medicacions, tant per als casos com per als controls, és superior al referit per a la població general major de 65 anys en el nostre medi, que és entre 4 i 9 fàrmacs per pacient.<sup>316-318</sup> Aquest fet, possiblement, està relacionat, d'una banda, amb l'edat avançada dels pacients, força superior als 65 anys, i d'altra, amb el fet que el pacient d'aquesta edat atès al servei d'urgències de l'hospital pot tenir una sobrerrepresentació de malalt complex molt freqüentador dels serveis sanitaris, per tenir una o varies malalties cròniques mal compensades i un estat general força deteriorat. La representativitat d'aquesta població respecte de la població general no hospitalària, no obstant, és difícil d'establir.

Per a la majoria de grups farmacològics explorats, no es varen observar diferències significatives en la proporció de pacients exposats entre casos i controls hospitalaris; únicament, pels grups de fàrmacs cardiovasculars, antiinfecciosos i de l'aparell respiratori, hi va haver diferències significatives, però sent més freqüent l'exposició

entre els controls que entre els casos. Considerant que aquestes malalties són la principal causa de consulta a urgències i d'ingrés als hospitals del nostre entorn,<sup>319,320</sup> aquest perfil d'exposicions pot reflectir que els controls seleccionats van ser representatius de la població generalment atesa a urgències, que sol consultar amb motiu de patologia cardiovascular, respiratòria i infecciosa, però cal avaluar si també ho són de la població d'origen dels casos. Malgrat que el patró d'utilització de medicaments dels controls coincideix en part amb el patró d'utilització de medicaments a Espanya a l'any 2010 (grups farmacològics de més consum segons la classificació ATC: N. Sistema nerviós, C. Aparell cardiovascular, A. aparell digestiu i metabolisme),<sup>309</sup> algunes diferències en el patró d'utilització de medicaments entre casos i controls en els grups d'aparell cardiovascular, respiratori i antiinfecciosos per via sistèmica, més prevalents entre els controls, podria deure's a una sobrerepresentació de determinats diagnòstics crònics entre els controls que s'associarien a descompensacions freqüents i, per tant, a un tipus de pacient més freqüentador del servei d'urgències, la qual cosa els faria més proclius a ser inclosos en l'estudi.

De fet, els dos motius de consulta més freqüents dels controls hospitalaris seleccionats van ser la patologia respiratòria per a un 19 % dels controls i la cardíaca en un 14 %, que conjuntament van representar gairebé un terç de la mostra de controls hospitalaris. D'aquesta manera, l'origen dels controls seleccionats a partir del servei d'urgències, i malgrat la utilització d'una certa varietat de diagnòstics, podria haver-se esbiaixat envers pacients crònics debilitats i, així, condicionat un biaix de Berkson. D'aquesta manera, per exemple, els pacients amb MPOC que reben corticoides, antiinfecciosos i antiasmàtics per a tractar les seves exacerbacions haurien estat més propensos a ser seleccionats com a controls que altres pacients sense aquestes exposicions. Aquest biaix pot explicar alguns dels resultats contradictoris trobats en quant als riscos esperats *a priori*. D'altra banda, la potencial fragilitat d'aquests pacients, indicada indirectament per la seva polimediació, representa per si mateixa un factor de risc de fractures que ha estat descrit repetidament,<sup>310-315</sup> per la qual cosa, no podem excloure que la selecció d'aquests pacients més fràgils hagi pogut també condicionar un biaix, en existir un clar vincle entre les exposicions i la cronicitat de la malaltia, i aquesta amb el risc de fractura per fragilitat.

D'acord amb aquestes consideracions, vàrem concloure que la població de controls hospitalaris no era confiablement representativa de la població general d'on provenen els casos i podia constituir una font important de biaixos, per la qual cosa, vàrem modificar la nostra aproximació per a la selecció de controls en una segona fase de l'estudi.

En la segona fase de l'estudi, disposàvem de 952 subjectes estudiats, dels quals, tots els casos i els controls hospitalaris provenien de la primera fase, i vàrem afegir una població de controls ambulatoris. La mitjana de fàrmacs per pacient va ser de 3 per a aquests nous controls i significativament menor que en el cas dels controls hospitalaris i dels casos. Només un 42 % dels controls ambulatoris prenen 4 o més medicacions, respecte d'un 76,5 % i un 77,2 % dels casos i els controls hospitalaris, respectivament. Aquestes dades reflecteixen que es tracta de poblacions molt diferents en quant a exposició farmacològica, i suggereixen que els pacients ambulatoris prenen relativament poques medicacions cròniques i tenen, probablement, un millor estat de salut que els pacients atesos a urgències. Com que la població general major de 65 anys del nostre medi té una mitjana d'utilització de medicaments de 3 o 4 fàrmacs per pacient, podem considerar que els controls ambulatoris en són representatius. No obstant, és difícil establir dades comparatives sobre polimediació amb altres estudis per la diferent metodologia emprada, ja que alguns estudis inclouen únicament medicació crònica, mentre que altres, inclouen medicació aguda i automedicació.<sup>305-308</sup>

Els grups farmacològics més prevalents per a tots tres grups corresponen a teràpia cardiovascular, sistema nerviós i aparell digestiu i metabolisme. Aquests grups també són els de més consum amb càrrec al Sistema Nacional de Salut a l'any 2010,<sup>309</sup> i també es corresponen amb el perfil dels fàrmacs més emprats pels pacients polimedcats majors de 65 anys de la població general al nostre entorn (en concret, antihipertensius, antiulcerosos i hipolipemians, seguit d'analgèsics i ansiolítics).<sup>317</sup> Consistentment amb la menor polimediació en els subjectes ambulatoris, la prevalença de l'exposició és molt menor en els controls ambulatoris.

Per tant, pel que fa a la població estudiada, a més de les consideracions sobre els controls hospitalaris ja fetes a la primera fase de l'estudi (representen una població amb patologia crònica probablement freqüentadora de serveis urgències, probablement

fràgil i amb més risc de fractures), i que són vàlides també en aquesta segona fase, en termes generals, les dades són consistents amb l'assumpció que la població estudiada com a controls ambulatoris és representativa de la població general de la mateixa edat dels casos, sense biaixos envers poblacions crònicament malaltes, més medicades o més fràgils. Tot i així, per mantenir la comparació i confirmar aquesta impressió, vàrem conservar els dos tipus de controls en totes les anàlisis.

### **Riscos de fractura per fragilitat associats a medicaments**

En la primera fase de l'estudi, no hi ha hagut diferències significatives en la proporció de casos i de controls exposats als diferents grups farmacològics d'interès. No es va observar cap increment de risc associat a l'exposició a IBP, ni tant sols en durades d'exposició perllongades. Tampoc es va observar cap increment de risc associat a l'exposició a ISRS, ni en funció de la durada d'exposició superior a sis mesos, ni tampoc un efecte de l'exposició en el moment de la data índex. En referència a l'exposició a bisfosfonats, tampoc es va trobar cap increment de risc; no obstant, la mostra en durades perllongades (entre tres i cinc anys i superior a cinc anys) era molt petita. En el cas de les glitazones, com la prevalença d'ús va ser mínima, no es va poder avaluar cap augment de risc. També es va realitzar l'anàlisi del risc associat a l'exposició a qualsevol tipus de corticoide, per tal d'explorar la validesa interna de l'estudi, i tampoc es va trobar cap increment de risc significatiu. En canvi, els riscos associats a les exposicions als diferents tipus de corticoides van ser de signe protector, la qual cosa va ser inesperada, i la vàrem considerar relacionada amb els biaixos comentats prèviament.

En la segona fase de l'estudi, totes les associacions significatives trobades en el model cru van ser d'augment del risc (v. Annex II taula 63). Se'n van observar per als subgrups terapèutics A02 Antiulcerosos, A03 Fàrmacs per a alteracions funcionals digestives, A10 Antidiabètics, B01 Antitrombòtics, B03 Antianèmics, C01 Teràpia cardíaca, C07 Bloquejants beta-adrenèrgics, C08 Bloquejants dels canals del calci, C09 IECA i ARA II, C10 Hipolipemians, D07 Corticoides tòpics, H02 Corticoides sistèmics, J01 Antibacterians sistèmics, M01 Antiinflamatoris, M05 Antiosteoporòtics, N02 Analgèsics, N03 Antiepilèptics, N04 Antiparkinsonians, N05 Psicolèptics, N06 Psicoanalèptics, R03 Antiasmàtics i R05 Antitussígens. Els models ajustats varen esmorteir part d'aquestes

associacions, que podien estar marcades pels biaixos derivats de la polimediació i la fragilitat crònica, restant una sèrie d'associacions significatives. Els grups farmacològics d'interès per a l'estudi seran descrits a continuació en seccions separades, com també un grup d'altres fàrmacs que han mostrat una associació significativa d'increment de risc de fractures.

## **Inhibidors de la bomba de protons**

Les bases fisiopatològiques o la plausibilitat biològica que podrien justificar un increment de risc de fractures associat a l'exposició a IBP es considera que pot ser deguda a la disminució en l'absorció de calci, secundària a la supressió d'HCl produïda pels IBP, que augmentaria el risc d'osteoporosi i de fractures secundàries.<sup>168-171</sup> No obstant, alguns autors han revisat els estudis en què es demostra, de manera consistent, l'associació d'osteoporosi i fractures i la utilització d'IBP, i coincideixen, seguint els criteris de causalitat de Bradford Hill,<sup>321,322</sup> que les evidències no són suficients per establir causalitat, adduint, fonamentalment, que són estudis de casos i controls, que la plausibilitat biològica és dèbil, i que la força de l'associació, encara que estadísticament significativa, és petita ( $RR < 2$ ) i que serien necessaris assajos clínics controlats per a poder determinar la causalitat entre aquestes dues variables. Per tant, afirmen que els resultats no són concloents i no han permès establir una relació causal clara.

Un posicionament semblant fa l'Associació Canadenca de Gastroenterologia, que, en una revisió sistemàtica de tots els estudis publicats, observen que els IBP s'associen a un increment del risc de fractura, però l'efecte és molt modest i pot ser degut a diferents factors de confusió. A més, hi ha poca evidència que el risc de fractura incrementi amb la dosi o la durada del tractament. L'associació entre l'ús d'IBP i risc de fractura no té, fins ara, una explicació biològica plausible, ja que no s'ha trobat una associació significativa entre l'ús d'IBP i la disminució de la DMO o l'increment del risc d'osteoporosi. Amb tot, es planteja la possibilitat que l'associació entre IBP i risc de fractura sigui espúria i relacionada amb pacients amb moltes comorbiditats i amb medicaments associats a un increment de risc de fractura en co-prescripció amb IBP i això provoqui, per tant, associacions entre aquests i el risc d'experimentar una fractura.<sup>323</sup> Una recent metanàlisi d'estudis observacionals conclou que, malgrat la

heterogeneïtat dels estudis, l'ús d'IBP i d'anti-H<sub>2</sub> incrementa el risc de fractura de fèmur. No obstant, en l'anàlisi de sensibilitat d'aquest estudi, l'associació entre fractura de fèmur i l'ús d'IBP és consistent, però no amb l'ús d'anti-H<sub>2</sub>.<sup>205</sup>

Els IBP són el subgrup farmacològic més prescrit a l'Estat Espanyol; les dosis diàries definides per 1000 habitants i dia (DHD) dels IBP s'han sextuplicat en els últims anys, passant de 21,81 DHD l'any 2000 a 131,57 DHD l'any 2010.<sup>324</sup> A Catalunya, segons dades facilitades pel Servei Català de la Salut, la situació és semblant: el consum d'IBP ha augmentat de 92,1 DHD a 2008 a 106 DHD a 2012.

La majoria dels estudis publicats que han investigat l'associació entre risc de fractures de fèmur i exposició a IBP (taula 57) són estudis de cohorts o de casos i controls fets amb grans bases de dades poblacionals i durades de seguiment llargues, a excepció d'alguns amb menor nombre de població estudiada.<sup>171,200,202,204,325</sup> D'aquests, cal destacar l'estudi de Reyes *et al.*,<sup>200</sup> que és un estudi de casos i controls realitzat en sis centres d'atenció primària de Catalunya amb una mostra de pacients semblant a la nostra.

En el nostre estudi, l'exposició a IBP va ser molt prevalent, amb un 59,6 % dels casos, un 54 % dels controls hospitalaris i un 27 % dels controls ambulatoris exposats crònicament a algun IBP. Aquestes dades són molt superiors a les d'alguns estudis publicats de casos i controls de risc de fractures de fèmur,<sup>168-170,191,193,201,206,326,327</sup> que refereixen una prevalença d'exposició entre el 3,9 % i el 24,6 % dels casos, i del 2,4 % al 19,3 % dels controls. No obstant, un estudi que avalua el risc de fractura de fèmur associat a l'ús d'IBP realitzat a Catalunya en una àrea sanitària propera a la nostra, mostra unes dades d'exposició molt semblants a les que hem observat (casos: 56,7 %; controls: 44,7 %), inclús superiors en el cas dels controls ambulatoris.<sup>200</sup> Amb tot, les dades d'exposició són difícilment comparables entre els estudis per la pròpia definició d'exposició emprada en ells. Alguns estudis consideren com exposició l'ús actual d'IBP en la data índex;<sup>192,195,328</sup> altres, qualsevol ús en l'any anterior;<sup>169,171</sup> i alguns, únicament exposicions acumulades d'un, dos o més anys.<sup>168,170,193,194,200,325</sup> També hi ha diferències entre els estudis en quant a si consideren o no exposició anterior continuada o no continuada. Alguns estudis<sup>200,325</sup> consideren com exposició el sol fet de tenir una única prescripció en els anys previs a la data índex.

Taula 57. Dades d'exposició a inhibidors de la bomba de protons i riscos associats de fractura de maluc en estudis de base poblacional

ESTUDIS DE CASOS I CONTROLS	Edat mitjana i sexe (% dones)	Exposició a IBP Casos	Exposició a IBP Controls	Durada de l'exposició /seguiment anys	Risc observat de fractura de fèmur*#
<b>Vestergard (2006)</b> <sup>169</sup> Base de dades Denmark Health Database, Dinamarca	43 anys (51,8 %)	11,7 %	8%	>1 any	Ús ≤1 any: 1,45 (1,28-1,65) Ús >1 any: 1,98 (0,94-1,23)
<b>Yang (2006)</b> <sup>168</sup> Cas control niat Base dades GPRD, Anglaterra	77,7 anys (73,5 %)	3,9 %	2,4%	1987-2003	>1 any: 1,44 (1,30-1,59) 1 any: 1,22 (1,15-1,30) 2 anys: 1,41 (1,28-1,56) 3 anys: 1,54 (1,37-1,73) 4 anys: 1,59 (1,39-1,80)
<b>Kaye (2008)</b> <sup>191</sup> Cas control niat Base dades GPRD, Anglaterra	50-79 (71 %) Els pacients amb risc elevat de fractura van ser exclosos de l'estudi	12 %	13%	1995-2005	0,9 (0,7-1,1)
<b>Targownik (2008)</b> <sup>170</sup> Cas control niat Population Health Research Data Repository of Manitoba, Canadà	≥70 anys (70,3 %)	9,5 %	9,4%	1996-2004	1 any: 1,09 (0,88-1,34) ≥5 anys: 1,62 (1,02-2,58) ≥6 anys: 2,49 (1,33-4,67) ≥7 anys: 4,55 (1,68-12,29)
<b>Corley (2010)</b> <sup>193</sup> Cas control niat Base de dades KPNC Kaiser Permanente Northern California, EE.UU.	≥70 anys (65,5 %)	4,6 %	3,7%	1995-2007	≥2 anys: 1,30 (1,21-1,39) ≥10 anys: OR d'1,85 (1,41-2,43) El risc va disminuir als 2-3 anys de suspendre el tractament: 1,09 (0,64-1,85)
<b>Pouwels (2011)</b> <sup>206</sup> Base de dades PHARMO, Holanda	75,4 anys (73 %)	4,5 %	2,9%	1991-2002	Ús actual: 1,20 (1,04-1,40) <3mesos: 1,26 (0,94-1,68) De 3 a 12 mesos: 1,31 (0,97-1,35) De 13 a 36 mesos: 1,18 (0,92-1,52) >36 mesos: 1,09 (0,81-1,47)
<b>Chiu (2010)</b> <sup>325</sup>	75 anys	ND	ND	>2 anys	Ús actual: 2,11 (1,45-3,07)



*Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia*

Cas control niat National Health Insurance Research Database, Taiwan	(58 %)				Últim ús ≤1 any: 1,83(1,02-3,28) Últim ús ≤4 anys: 2,12(1,39-3,25)
<b>Reyes (2013)</b> <sup>200</sup> Centres d'atenció primària, Catalunya	82 anys (77 %)	56,7 %	44,7%	2007-2010	1,24 (0,93-1,65)
<b>Adams (2014)</b> <sup>326</sup> Base de dades KPNC Kaiser Permanente Northem California, EE.UU.	>70 anys 69 % (0 %)	13,2 %	10,5%	1997-2006	1,13 (1,10-1,27)
<b>Cea Soriano (2014)</b> <sup>201</sup> Base de dades Health Improvement Network, EE.UU.	>70 anys 79 % (75 %)	24,6 %	19,3%	2000-2008	1,09 (1,01-1,17)
<b>ESTUDIS DE COHORTS</b>	<b>Edat mitjana i sexe (% dones)</b>	<b>Percentatge d'exposició a IBP</b>		<b>Durada de l'exposició</b>	<b>Risc observat de fractura de fèmur*#</b>
<b>Yu (2008)</b> <sup>192</sup> MrOS/SOF Osteoporotic fractures in Men Study/Study of Osteoporotic Fractures, EE.UU.	Estudi SOF: 79 anys (100 % dones)  Estudi MrOS: 74 anys (100 % homes)	SOF dones 5,1 % MrOS homes 9,9 %		Mitjana: dones: 7,6 anys homes: 5,6 anys	Dones ≥5 anys: 1,16 (0,80-1,67) Homes ≥5 anys: 0,62 (0,26-1,44)
<b>De Vries (2009)</b> <sup>328</sup> Base dades GPRD, Anglaterra	62 anys (56 %)	ND		Mitjana: 3,5 anys	1,22 (1,10-1,37)
<b>Roux (2009)</b> <sup>171</sup> OPUS, Osteoporosis and Ultrasound Study, França	66 anys (100 %)	5 %		Mitjana: 6 anys	3,10 (1,1-8,4) fractura vertebral
<b>Gray (2010)</b> <sup>195</sup> Women's Health Initiative, EE.UU.	64 anys (100 %)	2,1 %		Mitjana: 7,8 anys	Basal: 1,00 (0,71-1,40) <1 any: 1,00 (0,60-1,67) 1-3 anys: 0,98 (0,59-1,61) >3 anys: 1,01 (0,42-2,43)
<b>Khalili (2012)</b> <sup>194</sup> Nurses'Healts	67 anys (100 %)	7,1 %		2000-2008	1,36 (1,13-1,63) 2 anys: 1,36 (1,12-1,65)

Study				4 anys: 1,42 (1,05-1,93) 6-8 anys: 1,54 (1,03-2,31)
<b>Fraser (2013)</b> <sup>202</sup> CaMos, Canadian Multicenter Osteoporosis	Casos: 67,6 anys (78,2 %)	2,8 %	10 anys	1,40 (1,11-1,77) Qualsevol fractura
<b>Lewis (2014)</b> <sup>203</sup> CAIFOS/CARES, Calcium Intake Fracture Outcome Study, Austràlia	79,9 anys (100 %)	11,4 %	Mitjana 3,5: anys	1,95 (1,20-3,16)
<b>Moberg (2014)</b> <sup>204</sup> Estudi WHILA, Suècia	56,4 anys (100 %)	1,9 %	1995-2012	2,53 (1,28-4,99)
<b>Ding (2014)</b> <sup>329</sup> Pennsylvania's Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly program, EE.UU.	78,6 anys (82 %)	6,3 %	5 anys	1,32 (1,01-1,71)

\*S'ha indicat quan la fractura referenciada no era de fèmur.

#Les dades corresponen a riscos ajustats (OR; RR; HR) sempre que han estat disponibles. No es descriuen els factors d'ajust, ja que són diferents en cada estudi en funció del seu disseny.

HR: quocient de riscos instantanis (hazard ratio); IBP: inhibidors de la bomba de protons; ND: no disponible; OR: raó de contraris (odds ratio); RR: risc relatiu.

Els IBP han mostrat en diferents estudis un increment significatiu del risc de fractures, especialment, fractures de fèmur, la majoria relacionades amb la durada del tractament.<sup>168,169,193,194,201,203,204,325,326,328,329</sup> No obstant, en alguns estudis observacionals, no s'ha trobat cap increment del risc de fractures<sup>191,192,195,200,206</sup> o aquest apareix només en exposicions perllongades de més de cinc anys.<sup>170</sup>

En el nostre estudi, en la primera fase, emprant controls hospitalaris, els resultats no suggerien cap increment del risc de fractura en exposicions a IBP (OR de 0,96; IC del 95 % del 0,66 a l'1,41), independentment de la seva durada. En la segona fase, amb controls ambulatoris i ajustant per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia, hem observat un increment significatiu del risc de fractura de fèmur per IBP amb una OR de 3,3 (IC del 95 % de l'1,96 al 5,58), que es manté, tot i que una mica atenuat, en el model ajustat també per polimediació i diabetis, amb una OR de 2,27 (IC del 95 % de l'1,21 al 4,27). Aquests riscos són una mica superiors als observats en la majoria d'estudis publicats,<sup>168,193,194,201,203,325,326,328,329</sup> a excepció de l'estudi de cohorts de

Moberg *et al.*,<sup>204</sup> amb un risc semblant, tot i que amb població molt més jove. Això, probablement, pot ser degut al fet que, d'una banda, el nostre estudi inclou únicament fractures de fèmur per fragilitat, mentre que altres estudis inclouen fractures de fèmur que no eren seleccionades per ser fractures per fragilitat.<sup>169,206,328</sup> Tanmateix, la mitjana d'edat de la nostra població (82 anys) és superior a la de la majoria d'estudis publicats, i també cal destacar l'elevada prevalença d'exposició a IBP del nostre medi.

Les diferències trobades en el nostre estudi en els estimadors del risc de fractura de fèmur emprant controls hospitalaris o ambulatoris poden reflectir que els controls hospitalaris, més polimedicats, porten amb molta freqüència un IBP en el tractament prescrit quan aquest té una certa complexitat, ja que, d'una banda, els pacients fràgils tenen sovint medicacions que provoquen dispèpsia o augmenten el risc d'úlceres gastroduodenal, i d'altra banda, la seguretat i bona tolerabilitat dels IBP en propicien la prescripció. Per tant, una exposició elevada a IBP pot ser un marcador indirecte d'aquesta polimedicació i de la morbiditat, i aquesta ser la causa subjacent de l'increment risc. A més, el fet de tenir més comorbiditat fa que aquests pacients siguin més propensos a consultar el servei d'urgències i ser seleccionats com a controls, sent un possible factor de confusió.

Amb tot, els nostres resultats són semblants a la majoria d'estudis publicats que s'han fet amb grans bases de dades poblacionals i, per tant, amb controls ambulatoris. Les metanàlisis d'aquests estudis observacionals, malgrat l'heterogeneïtat dels mateixos, conclouen una modesta associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractures de fèmur.<sup>177,197-199,205</sup> No obstant, el fet que l'observació de l'increment del risc de fractures per IBP derivi exclusivament d'estudis observacionals, i que no sigui un resultat homogeni, fa dubtar de la seva relació causal.

Alguns estudis observacionals més recents,<sup>111,190,200,203,206,330</sup> no han trobat una relació causal entre l'ús d'IBP, la pèrdua de massa òssia o el desenvolupament d'osteoporosi i el risc de fractures. Contrasten, però, les diferències amb l'estudi de casos i controls<sup>200</sup> realitzat també al nostre entorn, amb un disseny semblant al nostre, on l'ús d'IBP no mostra cap increment de risc de fractura de fèmur per fragilitat en l'anàlisi multivariant. Aquestes diferències podrien ser atribuïdes al fet que aquest estudi considera exposició a IBP quan té almenys una prescripció en els cinc anys previs

a la data de la fractura, i nosaltres considerem exposició l'ús crònic de sis o més mesos. A més, el seu estudi ha fet un model ajustat per més factors de risc que nosaltres i podria ser que el nostre model mantingui un efecte de confusió residual.

Tanmateix, una recent metanàlisi de 15 estudis observacionals mostra també un increment modest del risc de fractura de fèmur amb exposicions a IBP (OR d'1,22; IC del 95 % de l'1,13 a l'1,30).<sup>205</sup>

Respecte a la durada del tractament, el nostre estudi mostra un efecte de dosi-resposta de manera que, per a cada increment d'un tercil de la durada de l'exposició, el risc s'incrementa un 1,52 (IC del 95 % de l'1,10 al 2,10) pel model ajustat per paràmetres d'emparellament i quatre factors clínics. Aquests resultats concorden amb alguns dels estudis publicats de risc de fractures de fèmur, que també mostren que els IBP incrementen el risc de manera proporcional a la durada de l'exposició.<sup>168,170,193,194</sup>

La resta d'antiulcerosos no IBP tenen una prevalença d'exposició menor del 10 % en el nostre estudi, i no s'observa una associació entre l'exposició a aquests i un increment del risc de fractures, independentment del tipus de controls emprats. Aquests resultats concorden amb la majoria d'estudis realitzats i amb les metanàlisis d'aquests estudis,<sup>197,199</sup> i suggereixen que les associacions trobades per als IBP no són relacionades amb la malaltia de base per a la qual es prescriu l'antiulceròs. Només en un estudi de casos i controls,<sup>201</sup> on dosis baixes d'anti-H<sub>2</sub> no van incrementar el risc de fractures de fèmur, es va observar amb dosis altes (>300 mg de ranitidina al dia) un increment significatiu del risc de fractura de fèmur (OR de 2,77; IC del 95 % de l'1,21 al 6,37). No obstant, el nombre de pacients amb dosis elevades va ser molt baix (0,1 %), ja que no són dosis habituals a la pràctica clínica.

En conclusió, l'evidència epidemiològica d'un increment de risc de fractura causat pels IBP és feble. A més, no s'ha demostrat fefaentment cap mecanisme fisiopatològic plausible. Malgrat que la qualitat global de l'evidència que dona suport a un increment de risc de fractura amb els IBP és molt baixa, no es pot excloure la possibilitat d'una associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractures de fèmur per fragilitat.

## **Antidepressius**

El mecanisme exacte pel qual els antidepressius incrementen el risc de fractura encara no s'ha dilucidat, i aquest mecanisme pot ser diferent en les diferents classes d'antidepressius. Els antidepressius tricíclics sembla que incrementen el risc de fractura degut a l'augment del risc de caigudes causat per la sedació, la hipotensió ortostàtica i/o la confusió que produeixen. Els ISRS, en canvi, a més del risc de caigudes, sembla que el fet d'identificar receptors funcionals i sistemes de transport de serotonina en els osteoblasts, osteoclasts i osteòcits, i la possibilitat que aquests transportadors de serotonina puguin jugar un paper en el metabolisme de l'os, suggereix que els medicaments que afecten aquests transportadors puguin afectar el metabolisme ossi.<sup>14,91,207-209,331</sup>

D'altra banda, sembla que la depressió per si mateixa també pot incrementar el risc de caigudes i de fractures.<sup>214,215</sup> Aquest fet s'atribueix a factors de risc addicionals de tenir una DMO baixa com són la manca d'exercici, la pèrdua de pes o menys ingesta de calci i vitamina D en subjectes amb depressió.<sup>217</sup> Cal, per tant, considerar que un descens de la DMO durant una depressió pot ser conseqüència de la immobilització més que de l'ús d'antidepressius. La malaltia o les seves complicacions poden ser la causa de les fractures més que l'ús d'antidepressius per si mateixos. També alguns estudis mostren una relació entre depressió i caigudes independentment de la DMO o de la medicació,<sup>332</sup> mentre que altres estudis no observen cap increment de risc de fractura associat a la depressió.<sup>333,334</sup> No obstant, en una recent metanàlisi<sup>335</sup> de 33 estudis observacionals (20 estudis de casos i controls i 13 estudis de cohorts) que avaluava el risc de fractures en diferents localitzacions associat a l'ús d'antidepressius conclou que tant els ISRS com els antidepressius tricíclics s'associen a un increment moderat, però clínicament significatiu, de risc de fractures de tot tipus (RR d'1,39; IC del 95 % de l'1,32 a l'1,47) i, en concret, de fractura de fèmur (RR d'1,47; IC del 95 % de l'1,36 a l'1,58). Aquest increment de risc persistia quan l'anàlisi es va limitar als estudis que van ajustar per la depressió, encara que aquest risc va ser menor (RR d' 1,30; IC del 95 % de l'1,15 a l'1,47). Aquests resultats suggereixen que els antidepressius poden tenir un efecte sobre el risc de fractures independentment de la depressió.

S'ha suggerit que l'increment del risc de fractures en pacients en tractament amb antidepressius ISRS, descrit en diferents estudis observacionals podria ser degut a un antagonisme de l'efecte de la serotonina estimulant de la proliferació de cèl·lules precursors dels osteoblasts, de manera que la inhibició dels sistemes de transport de la serotonina per part dels ISRS reduiria la DMO i incrementaria el risc de fractures.<sup>212</sup> No obstant, en alguns estudis,<sup>219-221,333</sup> s'ha observat que el risc de fractures també augmenta amb la utilització d'antidepressius tricíclics.

Els ISRS són els antidepressius més utilitzats, generalment, pel seu perfil favorable d'efectes indesitjats, però també per la quantitat d'indicacions aprovades per les agències reguladores per al seu ús. Al nostre país, els ISRS també són els antidepressius més utilitzats (el 70,4 % del total d'antidepressius) i el seu consum va en augment, de 20,4 DHD a l'any 2000 a 52,9 DHD a l'any 2013, segons dades de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. En el nostre estudi, la prevalença d'exposició a ISRS va ser del 27,2 % dels casos, el 19,9 % dels controls hospitalaris i el 7,5 % dels controls ambulatoris. Aquesta exposició és globalment força elevada i amb diferències significatives entre els tres grups de pacients estudiats, i superior a les descrites en altres estudis de base poblacional (taula 58). Per la resta d'antidepressius no ISRS, la prevalença va ser lleugerament menor —un 22,8 % dels casos, un 13,2 % dels controls hospitalaris i un 8,8 % dels controls ambulatoris—, però també amb diferències significatives entre els tres grups. Cal destacar que en la nostra definició dels grups vàrem distingir els ISRS "purs" dels altres inhibidors de recaptació no selectius (amb mecanismes mixtes o selectius noradrenèrgics o dopaminèrgics), que es van englobar amb els tricíclics i els inhibidors de la monoaminooxidasa (IMAO) en el grup "no ISRS", per la qual cosa, els nostres estimadors d'exposició es poden considerar fiables.

La utilització d'antidepressius ISRS s'ha associat a efectes sobre la DMO i el risc de fractures en diferents estudis observacionals de casos i controls i de cohorts (taula 58).

Taula 58. Dades d'exposició a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i riscos associats de fractures de fèmur en estudis observacionals de base poblacional

ESTUDIS DE CASOS I CONTROLS	Edat mitjana i sexe (% dones)	Exposició a ISRS Casos	Exposició a ISRS Controls	Risc observat de fractura de fèmur* <sup>#</sup>
<b>Liu (1998)</b> <sup>220</sup> Pacients hospitalitzats Canadà	≥66 anys	6,6 %	2,8 %	2,4 (2,13-2,70) ISRS 2,2 (1,8-2,8) ADT amina secundària 1,3 (1,3-1,7) ADT amina terciària
<b>Hubbard (2003)</b> <sup>219</sup> Base de dades GPRD Anglaterra	79 anys (79 %)	5,8 %	3 %	1,42 (1,28-1,58) ISRS 1,22 (1,15-1,29) ADT
<b>Vestergaard (2006)</b> <sup>169</sup> Registres Danish National Hospital Dinamarca	43,4 anys	12 %	7,2 %	2,02 (1,85-2,20) ISRS fractura general Increment del risc ADT
<b>Bolton (2008)</b> <sup>336</sup> Base de dades administrativa Manitoba Health Canadà	≥50 anys	6,2 %	3,6 %	1,45 (1,32-1,59) ISRS fractura osteoporòtica
<b>Van der Brand (2009)</b> <sup>221</sup> Base de dades PHARMO Holanda	75 anys (73 %)	4,7 %	2,2 %	2,35 (1,94-2,84) ISRS 1,76 (1,45-2,15) ADT
<b>Abrahamsen (2009)</b> <sup>337</sup> Danish National Hospital Discharge Register Dinamarca	≥50 anys (0 %)	ND	ND	2,0 (1,8-2,2) ISRS
<b>Verdel (2010)</b> <sup>212</sup> Base de dades PHARMO Holanda	≥18 anys	ND	ND	1,95 (1,69-2,26) ISRS fractura osteoporòtica 1,37(1,16-1,63) ADT
<b>Vestergaard (2013)</b> <sup>338</sup> Danish National Health Service Dinamarca	75 anys (73 %)	12 %	7,2 %	2,19 (2,01-2,39) ISRS per dosi de >0,75 DDD/dia 1,35 (0,99-1,84) ADT per dosi de >0,75 DDD/dia
ESTUDIS DE COHORTS	Edat mitjana i sexe (% dones)	Percentatge d'exposició a ISRS	Durada de l'exposició/s eguiment	Risc observat de fractura de fèmur* <sup>#</sup>
<b>Ensrud (2003)</b> <sup>333</sup> Pacients ambulatoris de quatre àrees de salut EE.UU.	≥65 anys (100 %)	1,3 %	4,8 anys	1,54 (0,62-3,82) ISRS 1,83 (1,08-3,09) ADT

*Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia*

<b>Lewis (2007)</b> <sup>339</sup> Pacients ambulatoris de sis comunitats. Estudi MrOS EE.UU.	≥65 anys (0 %)	2,7 %	4,1 anys	1,65 (0,92-2,94) ISRS fractures no vertebrals
<b>Richards (2007)</b> <sup>213</sup> Pacients ambulatoris Estudi CaMos Canadà	≥50 anys (83,2 %)	2,7 %	5,0 anys	2,10 (1,30-3,40) ISRS fractura fragilitat 1,20 (0,70-2,20) ADT
<b>Ziere (2008)</b> <sup>340</sup> Estudi Rotterdam Holanda	≥55 anys	ND	8,4 anys	2,35 (1,32-4,18) ISRS fractura no vertebral
<b>Spangler (2008)</b> <sup>341</sup> Estudi WHI Women's Health Initiative EE.UU.	50-79 anys (100 %)	3,8 %	7,4 anys	1,30(1,20-1,41) ISRS fractura general
<b>Gagne (2011)</b> <sup>342</sup> Medicare database EE.UU.	77,7 anys	ND	ND	1,30 (1,12-1,52) ISRS fractura general 1,01 (0,87-1,18) ADT
<b>Coupland (2011)</b> <sup>222</sup> QResearch primary care database Anglaterra	75 anys (66,7 %)	9,5 %	13 anys	1,58 ((1,48-1,68) ISRS fractura general 1,30 (1,23-1,38) ADT
<b>Bakken (2013)</b> <sup>343</sup> Norwegian Hip Fracture Registry Noruega	72,8 anys (56 %)	62,1 %	6 anys	1,8 (1,7-1,8) ISRS 1,4 (1,3-1,5) ADT
<b>ESTUDI TRANSVERSAL</b>	<b>Edat mitjana i sexe (% dones)</b>	<b>Percentatge d'exposició a ISRS</b>	<b>Durada de l'exposició/s eguiment</b>	<b>Risc observat de fractura de fèmur*<sup>#</sup></b>
<b>Scheeweiss (2004)</b> <sup>217</sup> Medicare Current Beneficiary survey. Estudi transversal EE.UU.	≥65 anys (56,3 %)	4,5 %	4 anys	1,8 (1,54-2,10) ISRS

\*Quan la fractura referenciada no era de fèmur, s'ha indicat.

<sup>#</sup>Les dades corresponen a riscos (OR; RR; HR) ajustats sempre que han estat disponibles. No es descriuen els factors d'ajust, ja que són diferents en cada estudi en funció del seu disseny.

ADT: antidepressius tricíclics; DDD: dosi diària definida; HR: quocient de riscos instantanis (hazard ratio); ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; ND: no disponible; OR: raó de contraris (odds ratio); RR: risc relatiu.

Tanmateix, diferents metanàlisis d'estudis observacionals han avaluat el risc de fractura associat als antidepressius i, més concretament, als ISRS. Alguns conclouen que, malgrat els factors de confusió, els ISRS s'associen a un increment de risc de fractura de qualsevol tipus, independentment de la depressió i de la DMO.<sup>226</sup> Una metanàlisi més



recent<sup>335</sup> amb 33 estudis observacionals mostra un increment del risc de fractura de fèmur entre els usuaris d'antidepressius respecte als que no en prenen amb un RR d'1,47 (IC del 95 % de l'1,36 a l'1,58) i que el risc de fractura de fèmur està augmentat tant en els usuaris d'ISRS (RR d'1,64; IC del 95 % de l'1,42 a l'1,89) com en els d'antidepressius tricíclics (RR d'1,43; IC del 95 % de l'1,28 a l'1,61). Aquest increment de risc es manté en les anàlisis de sensibilitat.

En el nostre estudi, hem analitzat d'una banda l'efecte de l'exposició a ISRS, de qualsevol durada i en qualsevol moment, i l'hem comparat amb l'efecte de l'exposició a altres antidepressius no ISRS. Per tal de distingir un possible efecte sobre el metabolisme ossi d'un efecte inespecífic sobre el nivell d'alerta o la disminució de l'equilibri o els reflexos, vàrem analitzar separatament aquelles exposicions de durada mínima superior a sis mesos, com a les més probablement capaces d'induir un efecte sobre l'os. Es va trobar un increment significatiu i substancial del risc associat a l'exposició a ISRS, que es va mantenir en tots els models, incloent l'ajustat per quatre factors, que va mostrar una OR de 3,76 (IC del 95 % de l'1,76 al 8,01) respecte dels controls ambulatoris.

Cal remarcar que aquests increments de risc trobats amb l'exposició a ISRS són superiors als descrits en altres estudis observacionals i aquesta diferència podria ser deguda a la presència de diversos factors de confusió, ja que, en el nostre model, no vàrem ajustar pels mateixos factors que en altres estudis, com ara indicadors de deteriorament físic i cognitiu que poden associar-se també a l'ús d'antidepressius, i altres factors de risc de fractura; de manera que potser estem sobreestimant aquest risc. En un estudi transversal en pacients majors de 65 anys fet amb dades d'una enquesta (Medicare Current Beneficiary Survey), van ajustar l'anàlisi per factors de confusió, com són el deteriorament físic i cognitiu i l'empitjorament per a les activitats de la vida diària, i va mostrar un increment del risc de fractura de fèmur per ISRS més moderat, amb una OR d'1,8 (IC del 95 % de l'1,54 al 2,10).<sup>217</sup>

Per l'exposició a altres antidepressius no ISRS, en el nostre estudi, no vàrem observar increments de risc significatius que fossin consistents en tots els models, tal com sí que es van veure per als ISRS. L'absència de risc en aquest grup complementari descarta en part la confusió per indicació (la depressió), ja que també s'observaria en aquests grup.

Quan mirem separatament els diferents antidepressius no ISRS segons l'agrupació que en fa l'ATC (antidepressius inhibidors de la recaptació no selectius; antidepressius tricíclics i altres antidepressius; inhibidors de la recaptació de serotonina i/o noradrenalina, els dopaminèrgics i altres miscel·lanis), en cap dels dos models ajustats, mostren increment de risc de fractura. Aquestes dades són semblants a les trobades en alguns estudis observacionals on els antidepressius no ISRS no mostren cap increment significatiu de risc si s'ajusta per diferents factors de confusió.<sup>213,342</sup>

En el nostre estudi, la durada de l'exposició dels casos va ser significativament més perllongada que la dels controls ambulatoris tant per als ISRS com per als no ISRS. En categoritzar les exposicions per avaluar només l'efecte de les exposicions de durada superior a sis mesos, l'increment de risc es va mantenir pels ISRS en els dos models ajustats, amb una OR de 2,64 (IC del 95 % de l'1,10 al 6,37) pel model ajustat per quatre factors, però no es troba cap increment significatiu de risc pel grup de fàrmacs antidepressius no ISRS en exposicions de més de sis mesos en cap dels dos models. Això aniria a favor d'un efecte diferencial d'aquests tipus de fàrmacs, de manera que, addicionalment als efectes neurològics d'aparició primerenca, els ISRS tindrien un efecte crònic advers que seria compatible, per seqüència temporal, amb un efecte metabòlic ossi.

Diferents estudis observacionals<sup>124,213,219,336,340,344</sup> que han avaluat l'efecte de la durada del tractament amb antidepressius mostren que el risc de fractura associat als ISRS sembla augmentar inicialment amb un pic els primers 6-12 mesos; el risc posteriorment disminueix, però segueix sent elevat amb l'ús perllongat més de 1,5 anys. En canvi, els risc amb l'exposició a antidepressius tricíclics mostra també un pic els primers 1-2 mesos, però desapareix amb l'ús perllongat superior als 6-12 mesos. L'augment de risc observat tant amb els ISRS com amb els antidepressius tricíclics desapareix als 3-12 mesos d'interrompre el tractament.<sup>345</sup> Aquestes dades concorden amb els resultats del nostre estudi i mostren que, malgrat que els ISRS poden contribuir a un increment del risc de fractures a través d'un increment de caigudes a l'inici del tractament, després, l'increment de risc serà degut a un efecte deleteri sobre l'os

No obstant, aquest fet no està en concordança amb els resultats d'alguns estudis on el risc de fractures es major a l'inici del tractament i durant les primeres setmanes tant

en els ISRS com en el antidepressius tricíclics i després disminueix amb el temps,<sup>219</sup> suggerint principalment un increment del risc de caigudes relacionat amb efectes sobre el nivell de consciència o coordinació. En una metanàlisi<sup>346</sup> de 12 estudis observacionals (7 estudis de casos i controls i 5 de cohorts), es descriu un increment de risc de fractura de fèmur entre els usuaris de ISRS, amb una OR de 2,06 (IC del 95 % de l'1,84 al 2,30); també es va observar que el risc de fractura de qualsevol localització és superior en les sis setmanes abans de la data índex, amb una OR de 3,83 (IC del 95 % de l'1,96 al 7,49), que en el període previ de més de sis setmanes, amb una OR d'1,60 (IC del 95 % del 0,93 al 2,76), on no mostra significació. Aquestes dades no es corresponen amb les del nostre estudi, on l'increment de risc es manté en exposicions de més de sis mesos, després d'ajustar pels diferents factors de confusió. Els autors de la metanàlisi apunten que aquest efecte pot ser degut a un major risc de caigudes poc després d'iniciar el tractament amb un ISRS i que l'efecte disminueix amb el temps, probablement, com a resultat de la taquifilàxia.

Recentment, un estudi sobre l'increment de risc de fractura de fèmur atribuïble a l'ús d'antidepressius en cinc països europeus (entre ells, Espanya) i els Estats Units mostra que l'ús d'antidepressius incrementa el risc de fractura de fèmur (RR d'1,7; IC del 95 % de l'1,5 al 2,0). La prevalença d'utilització d'antidepressius varia molt d'un país a l'altre, d'un 4,4 % a Itàlia, o un 7,1 % a Espanya, fins a un 11,2 % als Estats Units. S'ha proposat que el risc atribuïble a nivell poblacional de fractura de fèmur per antidepressius és d'un 3,0 % (IC del 95 % del 2,0 al 4,1) a Itàlia, del 4,8 % (IC del 95 % del 3,3 al 6,5) a Espanya i del 7,2 % (IC del 95 % del 5,0 al 9,9) als Estats Units.<sup>347</sup>

En definitiva, al nostre estudi, hem observat un increment substancial del risc de fractura de fèmur associat a l'ús crònic d'antidepressius ISRS, risc que persisteix fins i tot quan es descarten les exposicions inferiors a sis mesos, i que suggereix un efecte crònic que podria ser compatible amb la hipòtesi dels efectes metabòlics deleteris dels ISRS a nivell de l'os. Malgrat aquesta observació, cal prendre aquests resultats amb precaució, doncs el disseny de l'estudi no permetia ajustar per diversos factors de confusió potencials, possibles biaixos de selecció i d'indicació, i, per tant, no permet establir una conclusió definitiva respecte a la relació de dosi-resposta, la relació temporal o el mecanisme subjacent.

## **Antidiabètics**

S'ha descrit que els pacients amb DM de tipus 1 tenen una DMO disminuïda i presenten un increment del risc de fractures.<sup>348</sup> Les cèl·lules òssies tenen receptors tant per a la insulina com per a l'IGF-1, que exerceixen un efecte tròfic anabolitzant sobre el metabolisme de l'os. A més, la insulina ha demostrat augmentar la funció i la proliferació dels osteoblasts i estimular la síntesi de la matriu òssia directament i indirecta mitjançant l'augment de la síntesi hepàtica d'IGF-1.<sup>349</sup> En la DM de tipus 1, la manca patològica d'insulina condiona una manca d'aquests estímuls, que, a la llarga, es pot associar a osteoporosi. Si bé l'increment de risc de fractures es pot relacionar amb la disminució de la DMO, també es pot relacionar amb un risc augmentat de caigudes, per exemple, degut al deteriorament de la visió, la neuropatia i els episodis d'hipoglucèmia.

En canvi, la situació fisiològica en la diabetis de tipus 2 no és inicialment de manca d'insulina, sinó d'excés d'insulina per manca de sensibilitat perifèrica a l'efecte d'aquesta. Per tant, els pacients amb DM de tipus 2 sovint no tenen una densitat òssia baixa i molts compten amb una certa protecció front l'osteoporosi.<sup>210,350</sup> No obstant, en alguns estudis, els pacients amb diabetis de tipus 2 presenten un major risc de fractures, que s'ha proposat que podria estar relacionat amb les complicacions relacionades amb la diabetis o amb la utilització de glitazones.

L'ús de glitazones ha demostrat un increment del risc de fractures tant en els assajos clínics ADOPT<sup>229</sup> i PROACTIVE<sup>230</sup> com en estudis de cohorts<sup>231,232</sup> amb grans bases de dades. Una metanàlisi que inclou 10 assajos clínics i dos estudis observacionals mostra un increment significatiu del risc de fractura (OR de 2,23; IC del 95 % de l'1,65 al 3,01), que s'observa en les dones, però no en els homes.<sup>210</sup> Recentment, en una metanàlisi de tres estudis de cohorts poblacionals amb grans bases de dades, l'ús de glitazones va mostrar un increment d' 1,2 a 1,5 vegades el risc de fractures, novament, en les dones, però no en els homes. No obstant, aquest increment del risc de fractures es produeix en diferents localitzacions, però no s'ha descrit per a fractures de fèmur.<sup>351</sup>

En el nostre estudi, la DM s'ha confirmat com a un factor de risc independent de fractures, amb un increment del risc significatiu, del 82 % (del 19 % al 279 %) respecte

dels pacients no diabètics, considerant els controls ambulatoris. Per aquest motiu, s'ha inclòs en un dels models d'ajustament.

Respecte a la prevalença d'utilització de glitazones, en el nostre estudi, ha estat extremadament baixa (4 subjectes exposats en total), reflectint la baixa prevalença d'ús d'aquest grup de fàrmacs en el nostre medi. Això pot estar relacionat amb les repetides alertes de seguretat sobre aquest grup terapèutic rebudes en els últims temps i, fins i tot, a la retirada del mercat de la rosiglitazona durant el període de l'estudi.<sup>352</sup> L'escassa exposició ens ha impedit l'estudi de relacions entre fractures i aquests fàrmacs.

Pels altres antidiabètics orals no glitazones, en el nostre estudi, no s'ha observat un increment significatiu del risc de fractures, el que és consistent amb el que mostren altres estudis.<sup>210,350</sup> Tampoc no s'ha observat increment ni decrement de risc per a l'ús crònic d'insulines. Cap de les dues exposicions presenten associacions o tendències del risc de fractures, però cal destacar que, considerant l'edat mitjana de la població, probablement, l'ús d'insulina no es correspon amb pacients amb diabetis de tipus 1, sinó, probablement, amb pacients amb DM de tipus 2.

En resum, en el nostre estudi, hem confirmat que la diabetis s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur, i que, en el nostre medi, aquest increment no sembla atribuïble a l'exposició a glitazones ni a cap altre antidiabètic.

## **Bisfosfonats**

Els bisfosfonats són els medicaments més utilitzats pel tractament de l'osteoporosi, i existeix una llarga experiència en el seu ús clínic. La seva eficàcia i seguretat en la prevenció secundària de fractures en tractaments continuats durant anys ha estat comprovada en diversos estudis,<sup>353,354</sup> però, en els últims anys, ha sorgit una certa preocupació pel seu ús a llarg termini degut a l'aparició d'efectes adversos greus associats a la seva utilització, entre altres, les fractures atípiques de fèmur i l'osteonecrosi del maxil·lar.

Els bisfosfonats exerceixen la seva acció terapèutica disminuint la resorció òssia, incrementant la DMO i reduint en un 50 % la incidència de fractures osteoporòtiques vertebrals i no vertebrals. En suspendre el tractament als cinc anys, l'efecte fisiològic

sobre la resorció òssia roman cinc anys més, no augmentant el risc de fractures en aquest temps.<sup>252</sup> No obstant, s'ha proposat que la profunda supressió del remodelat ossi que aquest fàrmac indueixen podria tenir un efecte negatiu sobre la resistència mecànica de l'os, sobre tot, a partir dels quatre anys de tractament continuat, el que comportaria la possibilitat d'aparició de fractures d'estrès diafisials i subtrocantèries de fèmur.<sup>241,355</sup> Existeix, però, la dificultat d'establir una relació causal directa entre el tractament perllongat amb bisfosfonats i la presentació de la fractura atípica femoral, ja que molts pacients, en les diferents sèries publicades, reben tractament concomitant amb altres substàncies que també produeixen una supressió del remodelat ossi, com són els glucocorticoides, els estrògens, els inhibidors del TNF- $\alpha$  i els IBP.<sup>356</sup>

La utilització de bisfosfonats en el nostre país ha anat disminuint en els últims anys. Segons dades facilitades pel Servei Català de la Salut, l'evolució de la utilització en DHD dels diferents bisfosfonats per a l'osteoporosi durant els anys 2009 a 2013 a Catalunya mostra un descens de quasi un 50 % en el seu consum (alendronat: de 0,115 DHD a 0,084 DHD; risedronat: de 0,076 DHD a 0,019 DHD), probablement, degut a les alertes de seguretat aparegudes respecte dels riscos d'osteonecrosi maxil·lar, fractura atípica i toxicitat renal, i a les mesures de millora en el seu ús establertes pel sistema sanitari (desprescripció en pacients d'edat avançada, alertes de limitar la durada del tractament a cinc anys, etc.). Tanmateix, s'estima que menys del 40 % dels pacients amb prescripció de bisfosfonats els prenen de la forma recomanada,<sup>357</sup> amb el que es podria considerar que les dades d'exposició real a bisfosfonats encara serien més baixes.

En el nostre estudi, les dades de prevalença d'utilització de bisfosfonats han estat baixes (el 13,2 % dels casos, el 13,6 % dels controls hospitalaris i el 2,9 % dels controls ambulatoris). Considerant que es tracta d'una població envellida i les moltes recomanacions de limitar el tractament en edats avançades, aquesta observació seria esperable. Malgrat tot, aquestes dades són lleugerament inferiors a les d'un altre estudi publicat recentment en el nostre país amb dades de la base de dades BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), on les dades de prevalença d'ús de bisfosfonats són del 14,1 % en els casos i el 12 % en els controls ambulatoris, tot i que la mitjana d'edat dels pacients de l'estudi és també elevada (82 anys).<sup>257</sup> No obstant, aquest és un estudi de cas-control niat que avalua el risc de

fractura de fèmur en dones que prenen bisfosfonats a llarg termini amb dades del període 2005-2008, on, probablement, encara no s'havia produït un declivi tan marcat en la prescripció en relació a la conscienciació del risc de la utilització perllongada de bisfosfonats.

L'any 2005,<sup>241</sup> Odvina *et al.* van ser els primers en observar una possible reacció adversa amb la utilització de bisfosfonats consistent en fractures espontànies atípiques de fèmur, amb retard de la seva consolidació. Posteriorment,<sup>247</sup> Neviaser *et al.* van publicar l'any 2008 un dels primers estudis retrospectius, en el que van observar que el 36 % dels pacients amb aquest tipus de fractura prenen alendronat prèviament, i que el 76 % dels casos que prenen bisfosfonats presentaven un patró atípic de fractura. Varen determinar que el tractament perllongat amb alendronat podria estar relacionat amb l'aparició d'aquests tipus de fractures atípiques. Des d'aleshores, s'han descrit múltiples casos i sèries de casos de fractures atípiques femorals en associació a tractaments perllongats amb bisfosfonats,<sup>99,245,247,250,251,358</sup> encara que també hi ha dades d'una anàlisi conjunta de tres assajos clínics (FIT, FLEX-PFT, HORIZON) amb més de 14 000 pacients i més de 51 000 anys/pacient de seguiment, on no es va trobar cap increment significatiu del risc de fractures atípiques, fins i tot en dones tractades amb bisfosfonats més de 10 anys. No obstant, el nombre d'esdeveniments va ser baix i no es van poder comprovar radiològicament les fractures; per tant, no se'n poden treure conclusions definitives.<sup>252</sup>

Els estudis epidemiològics publicats sobre el risc de fractura atípica de fèmur amb confirmació radiològica en malalts tractats amb bisfosfonats suggereixen una relació causal entre l'ús de bisfosfonats i l'aparició de la fractura, que s'incrementaria amb la durada del tractament.<sup>251,359-360</sup> En els estudis en els que no hi ha confirmació radiològica de la fractura, els resultats són heterogenis,<sup>255,361-363</sup> encara que els estudis de més recent publicació també indiquen un increment de risc de fractura atípica de fèmur en tractaments perllongats.<sup>255,256,364</sup> Tot i que els riscos relatius de fractura atípica de fèmur trobats en els diferents estudis són més alts per a pacients tractats amb bisfosfonats que per als que no hi són exposats —oscil·len entre 2,1 i 128—, el risc absolut és extremadament baix: de 3,2 a 50 casos per 100 000 persones-any.<sup>365</sup> De fet,

s'ha estimat que, per cada 100 fractures femorals que es prevenen amb el tractament amb bisfosfonats, es produiria una fractura atípica de fèmur.<sup>363</sup>

En el nostre estudi, no vàrem observar cap associació entre l'ús de bisfosfonats i un risc incrementat de fractura de fèmur en cap de les dues fases i en cap de les anàlisis crues o ajustades. Tampoc hi ha diferències significatives quan es consideren subgrups de pacients segons les durades d'exposició, si bé, cal destacar que el nombre de casos exposats a bisfosfonats durant cinc o més anys és molt baix (9 subjectes en total). Només es van caracteritzar dues fractures atípiques de fèmur amb el patró radiològic característic, que corresponen, aproximadament, a la incidència estimada a partir de la població de la nostra àrea d'influència (420 000 habitants) i les dades d'exposició a bisfosfonats del nostre estudi (un 2,9 % en els controls ambulatoris). Així, l'estimació de fractures atípiques per any en el pitjor dels escenaris seria de sis casos a l'any i, en el supòsit més conservador, d'una cada tres anys.

Aquestes dades són coherents amb un estudi de cohorts en tota la població sueca, en el que es mostra que, tot i l'alta prevalença d'ús de bisfosfonats, el risc de patir una fractura atípica de fèmur és petit.<sup>254</sup> En un altre estudi de casos i controls realitzat al Canadà, s'ha mostrat que les dones (mitjana d'edat de 83 anys) tractades durant més de cinc anys amb bisfosfonats tenen un risc significatiu de patir una fractura atípica de fèmur (OR de 2,74; IC del 95 % de l'1,25 al 6,02), no obstant, el risc absolut d'aquestes fractures és baix (del 0,13 % a l'any de tractament i del 0,22 % als dos anys de tractament). Durades més curtes de tractament no es van associar amb augment del risc de fractures patològiques de fèmur.<sup>255</sup> A les mateixes conclusions ha arribat l'*American Society for Bone and Mineral Research*, que, després de fer una revisió sistemàtica de tots els estudis publicats, conclou que és difícil establir una relació causal entre l'ús de bisfosfonats i l'aparició de fractures atípiques de fèmur sense saber la veritable incidència d'aquestes a la població general, amb o sense osteoporosi, i exposats o no als bisfosfonats o a altres fàrmacs pel tractament de l'osteoporosi, encara que sembla que el risc d'aquest tipus de fractura augmenta amb l'exposició al fàrmac i amb tractaments perllongats.<sup>365</sup>



Una metanàlisi recent conclou que existeix un increment de risc de fractures atípiques associat a l'ús perllongat de bisfosfonats, amb una OR ajustada d'un 1,99 (IC del 95 % de l'1,28 al 3,10).<sup>366</sup>

En un estudi de casos i controls niat realitzat al nostre país, també es va observar un increment de risc de fractura subtrocanteriana o diafisial en dones de més de 65 anys (mitjana d'edat de 82 anys) usuàries de bisfosfonats, amb una OR de 4,30 (IC del 95 % de l'1,55 a l'11,9) respecte de les no usuàries. El risc de fractura va augmentar amb l'ús prolongat, amb una OR de 9,46 (IC del 95 % del 2,17 al 41,3) entre les usuàries que utilitzaven bisfosfonats durant més de tres anys.<sup>256</sup> No obstant, el nombre de casos de l'estudi és baix (44 casos) i les dades d'aquest estudi corresponen al període 2005-2008, amb prevalences d'exposició a bisfosfonats d'un 10,5 % entre els controls, molt superiors a les nostres. A més, com que es tracta de dades procedents d'una base de dades epidemiològica, no es va disposar de les imatges radiològiques de les fractures confirmant que es tractava de fractures atípiques, tot i que es disposava de l'informe dels procediments quirúrgics emprats per tractar-les. Els mateixos autors, en un altre estudi de casos i controls niat en què analitzen el risc de fractura osteoporòtica de fèmur (típiques i atípiques) en dones de 65 o més anys, conclouen que els bisfosfonats no disminueixen el risc de fractura de fèmur (OR d'1,09; IC del 95 % del 0,94 a l'1,27), en canvi, sí que observen un increment de risc a partir del tercer any de tractament (OR d'1,32; IC del 95 % de l'1,05 a l'1,65).<sup>257</sup>

Per tant, es pot concloure que, malgrat que els estudis publicats suggereixen una associació entre l'ús de bisfosfonats i les fractures atípiques de fèmur, l'escàs nombre de casos, la falta de consistència en la definició d'aquestes fractures, l'absència d'homogeneïtat entre els estudis, i el fet de ser majoritàriament estudis retrospectius observacionals en els que hi ha dificultats a l'hora d'estimar l'exposició amb precisió i que són vulnerables a factors de confusió, fa que sigui difícil trobar algun grau d'evidència en aquesta associació.<sup>367-369</sup> Els nostres resultats no són significatius per la baixa incidència de fractures atípiques (2 casos) i per la baixa exposició de la mostra estudiada.

## **Altres fàrmacs**

A l'anàlisi exploratòria de les exposicions farmacològiques recollides per als grups farmacològics ATC de primer nivell, es van observar diferències significatives entre casos i controls ambulatoris en el model ajustat per característiques d'emparellament i quatre factors clínics per als grups farmacològics de sang i òrgans hematopoètics, sistema nerviós i aparell respiratori. Considerant els controls hospitalaris, únicament hi ha diferències significatives en els grups farmacològics d'aparell respiratori i teràpia antiinfecciosa, que ja han estat discutides prèviament. Quan es van explorar les exposicions agrupades per subgrups farmacològics de nivells 3 i 4, es van observar diferències significatives entre els casos i els dos tipus de controls per als fàrmacs antitrombòtics, els diürètics, els antibacterians sistèmics, els antiepilèptics, els psicoanalèptics-antidepressius i els antiasmàtics. Tots aquests grups farmacològics han estat associats en alguns estudis a increment del risc de fractures òssies.<sup>88,91,111,146,147,150,151,207,211,213,219-222</sup> Entre els possibles mecanismes implicats, s'han proposat tant interferències del metabolisme ossi com increment del risc de caigudes.

### **Diürètics**

Els diürètics tiazídics estimulen a nivell renal la resorció de calci pel tub distal, disminuint l'excreció urinària de calci. S'ha descrit que el tractament perllongat amb tiazides pot augmentar la DMO, i s'ha proposat que pot disminuir el risc de fractures. De fet, un estudi de casos i controls observa que les dones que prenen tiazides durant més de 10 anys presenten un risc més baix, encara que no significatiu, de fractures de fèmur o de canell.<sup>370</sup> També, l'estudi Framingham mostra que els pacients que prenen tiazides tenien un risc significativament menor de fractura de fèmur que els que no en prenen.<sup>371</sup> Una metanàlisi conclouïa que la reducció del risc de fractura de fèmur associada al tractament crònic amb tiazides era d'un 20 %.<sup>372</sup> No obstant, altres estudis no han mostrat cap efecte beneficiós de les tiazides sobre la reducció del risc de fractura de fèmur.<sup>373</sup> En el nostre estudi, les tiazides mostren un increment significatiu del risc de fractura únicament quan emprem controls hospitalaris, probablement, degut als biaixos de selecció existents, però, quan la referència emprada són els controls ambulatoris, no

presenten cap associació significativa de risc, en concordança amb la majoria d'estudis publicats.

Els diürètics de nansa tenen un efecte oposat a les tiazides sobre l'excreció de calci, ja que inhibeixen la reabsorció de calci en la nansa de Henle, augmentant, així, les pèrdues urinàries de calci i resultant en un balanç negatiu de calci, el qual pot associar-se a un descens de la DMO i un increment del risc de fractures. No obstant, la pèrdua de massa òssia provocada pels diürètics de nansa pot estar minimitzada perquè la furosemida pot incrementar la PTH i les concentracions de 1,25-dihidroxivitamina D i, per tant, augmentar l'absorció intestinal de calci.

S'ha descrit un risc incrementat de fractures en homes i en dones postmenopàusiques en tractament perllongat amb aquest fàrmacs, generalment, per a fractures no vertebrals.<sup>337,373-375</sup>

En un estudi de casos i controls en pacients ancians, el risc de fractura de fèmur, ajustat per diferents factors de confusió, va ser de 3,9 (IC del 95 % de l'1,5 al 10,4).<sup>373</sup> En un altre estudi, també de casos i controls, el risc de fractura de fèmur en malalts en tractament amb diürètics de nansa els cinc anys previs i amb una exposició variable, després d'ajustar per diversos factors de confusió, només va ser d'un 16 % (OR d'1,16; IC del 95 % de l'1,10 a l'1,23). El risc va augmentar amb la dosi.<sup>374</sup> Però, en un estudi de cohorts, no es va trobar cap associació entre l'ús de diürètics de nansa i el risc de fractura de fèmur (HR d'1,03; IC del 95 % del 0,90 a l'1,16).<sup>376</sup> Un altre estudi posterior de casos i controls mostra que la furosemida incrementa el risc de fractures osteoporòtiques (OR d'1,40;  $p = 0,01$ ) associat a la hiponatrèmia.<sup>377</sup> Tanmateix, els diürètics de nansa s'utilitzen sovint en el tractament de la insuficiència cardíaca congestiva, que s'ha associat de manera independent a un augment del risc de fractures per fragilitat.<sup>378</sup> El disseny observacional de la majoria d'estudis dificulta arribar a conclusions definitives sobre l'efecte de la furosemida en la DMO i el risc de fractures.

En el nostre estudi, els diürètics de nansa s'han associat a un increment significatiu del risc de fractura de fèmur, en el model ajustat per factors d'emparellament i antecedents d'osteoporosi i fractura prèvia, tant emprant controls hospitalaris com ambulatoris, i amb un efecte de dosi-resposta per a la durada del tractament. Aquesta

associació, però, perd la significació estadística en el model ajustat per quatre factors clínics, per la qual cosa, no podem descartar que l'associació es pugui atribuir a una certa confusió, que quedaria compensada en ajustar per polimediació i diabetis, és a dir, dues circumstàncies que tant poden associar-se a un increment del risc de fractures com a una major propensió a complicacions (insuficiència cardíaca, insuficiència renal), que sovint es tracten amb diürètics de nansa. Malauradament, en el nostre disseny, no vàrem considerar la sistematització d'aquests antecedents, per la qual cosa, no podem concloure de manera fiable sobre aquesta possible associació observada.

### ***Agonistes beta-2 adrenèrgics***

S'ha descrit que els receptors beta-2 adrenèrgics també estan presents en els osteoblasts i poden modular el procés de remodelat ossi. L'activació noradrenèrgica del receptor beta-2 condueix a la producció de lligant RANK pels osteoblasts. El lligant RANK estimula la formació d'osteoclasts, el que condueix finalment a una disminució de la DMO.<sup>379</sup>

En un estudi de casos i controls amb la base de dades danesa PHARMO, s'ha observat que la utilització d'agonistes beta-2 adrenèrgics s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur, en especial, en exposicions recents (OR crua d'1,39; IC del 95 % de l'1,24 a l'1,56), amb una relació de dosi-resposta tant per a les dosis acumulades com per a les dosis diàries emprades. No obstant, aquesta associació s'esmoreeix quan s'ajusten per indicadors de gravetat de la malaltia respiratòria (ús d'altres fàrmacs, exacerbacions, hospitalitzacions) i altres factors de risc de fractura (OR ajustada d'1,11; IC del 95 % del 0,95 a l'1,31) en exposicions recents, de manera que només es mostra significatiu per a dosis acumulades de entre 205 i 1000 mg (OR ajustada d'1,42; IC del 95 % de l'1,01 al 2,00) o en dosis diàries elevades >1600 µg (OR ajustada d'1,47; IC del 95 % de l'1,02 al 2,10). Tanmateix, el risc de fractura de fèmur és similar en els usuaris d'altres dosis >2 DDD/dia de beta-2 agonistes, glucocorticoides inhalats i anticolinèrgics inhalats. Si, a més, exclouem els pacients exposats a corticoides orals, l'associació als agonistes beta-2 adrenèrgics desapareix en l'anàlisi multivariant (OR d'1; IC del 95 % del 0,83 a l'1,21), de manera que no es pot concloure que aquest increment de risc sigui degut a l'ús de broncodilatadors beta-2 adrenèrgics en lloc de la gravetat de la

malaltia.<sup>379</sup> Un altre estudi amb la base de dades GPRD mostra també un increment significatiu de fractura de fèmur amb broncodilatadors en dosis de entre 400 i 800 µg/dia i superior a 1600 µg/dia quan s'ajusta per diferents factors de confusió i índex de gravetat de la malaltia. No obstant, la gravetat de la malaltia també incrementa el risc de fractura i pot ser un factor de confusió en molts estudis.<sup>380</sup>

En el nostre estudi, hem observat que els agonistes beta-2 adrenèrgics inhalats mostren un efecte protector sobre el risc de fractura quan s'utilitzen controls hospitalaris, creiem que degut a un biaix de selecció, ja que els controls hospitalaris sobrerrepresentarien la prevalença de patologia respiratòria i en aquest aspecte serien poc representatius de la població de referència. En canvi, quan s'utilitzen controls ambulatoris, els agonistes beta-2 adrenèrgics s'associen a un augment significatiu del risc en el model ajustat per a dos factors, però no per a quatre factors de confusió. Aquests resultats són semblants als trobats en altres estudis, i és possible que estiguin influïts per la comedicació freqüent amb corticoides i el risc augmentat propi de la malaltia en aquests pacients.

Situació semblant ocorre amb els anticolinèrgics inhalats, amb què, en el nostre estudi, s'observa un increment significatiu del risc de fractura de fèmur amb els controls ambulatoris en tots dos models i amb una relació de dosi-resposta en relació a la durada del tractament. Es troben molt pocs estudis que avaluïn el risc de fractures amb l'ús d'anticolinèrgics inhalats; la majoria són estudis on també avaluen els beta-2 adrenèrgics o els corticoides inhalats. No obstant, els resultats són semblants als beta-2, amb increments de risc modestos, que podrien ser deguts a la pròpia malaltia.<sup>380</sup>

Tanmateix, podem concloure que els fàrmacs per a les malalties pulmonars obstructives —agonistes beta-2 adrenèrgics i anticolinèrgics, per via inhalatòria— comporten un increment de risc de fractura de fèmur. No obstant, diferents factors com ara la pròpia malaltia o altres fàrmacs concomitants poden actuar com a factor de confusió i, per tant, no podem concloure que aquests fàrmacs siguin un factor de risc independent de fractura de fèmur.

### ***Antagonistes de la vitamina K***

Els antagonistes de la vitamina K inhibeixen la carboxilació de l'osteocalcina i, per tant, impedeixen la seva acumulació en la matriu extracel·lular, podent tenir un impacte

negatiu sobre la DMO. El risc de fractura de fèmur en dones amb altes concentracions d'osteocalcina no carboxilada és més alt (RR de 5,9) que en dones amb concentracions més baixes.<sup>381</sup> Malgrat aquest efecte, l'evidència que els antagonistes de la vitamina K s'associïn a un increment de risc d'osteoporosi i fractures en la població general és insuficient.<sup>158,382-385</sup>

Alguns estudis transversals retrospectius han descrit que la warfarina s'associa a reduccions en la DMO i augment de risc de fractures vertebrals i costals.<sup>154,155,160</sup> No obstant, altres estudis no han trobat diferències significatives en la DMO o el risc de fractures en els usuaris de warfarina en comparació amb els controls.<sup>156,158,385</sup> En aquests moments, les dades de l'impacte de la warfarina sobre l'os són concloents.

En el nostre estudi, es va observar un increment del risc de fractura de fèmur entre els usuaris d'anticoagulants orals respecte dels controls ambulatoris en el model ajustat per factors d'emparellament i antecedents d'osteoporosi i fractura prèvia, amb una OR de 2,57 (IC del 95 % de l'1,11 al 5,94), però l'associació va perdre la significació en el model ajustat també per polimedicació i diabetis. No es van observar associacions significatives quan les comparacions es van fer respecte dels controls hospitalaris, i no es va apreciar un efecte de dosi-resposta per a la durada de l'exposició. Considerant la sensibilitat dels resultats al model emprat i la manca de dosi-resposta, i tenint en compte també que la utilització d'anticoagulants orals en la població d'edat avançada sovint s'associa a comorbiditats de tipus cardiovascular, juntament amb la manca de solidesa dels resultats referits en altres estudis, creiem que no es pot descartar que l'associació observada pugui ser deguda a confusió residual no controlada en el nostre estudi.

### ***Antiagregants plaquetaris***

Les tienopiridines actuen inhibint de forma irreversible el receptor plaquetari P2Y12. Aquests receptors són àmpliament expressats en diferents llocs i, entre ells, en els osteoblasts que formen l'os. No obstant això, la rellevància i funcions d'aquest receptor en l'os són desconegudes. La unió de les tienopiridines al receptor P2Y12 dels osteoblasts produeix una inhibició irreversible de la senyalització i, per tant, del reclutament, la proliferació i la diferenciació de les cèl·lules de l'os. Això pot tenir

implicacions en el recanvi ossi i en la massa òssia. El dipiridamol és un inhibidor de la fosfodiesterasa que evita la captació d'adenosina en les plaquetes i la degradació del monofosfat d'adenosina cíclic (AMPc). En l'os, la via de l'AMPc inhibeix la proliferació d'osteoblasts i la formació d'osteoclasts. Per tant, la inhibició de la fosfodiesterasa podria influir en la regulació normal del recanvi ossi. L'àcid acetilsalicílic té múltiples mecanismes d'acció, incloent la inhibició de les prostaglandines i la producció d'òxid nítric, que tenen un paper important en la patogènesi de l'osteoporosi. No obstant, els estudis que han explorat l'efecte sobre la DMO i el risc de fractures en dones postmenopàusiques exposades crònicament a àcid acetilsalicílic no són conclouents.<sup>386</sup>

El risc de fractura de fèmur per l'ús d'antiagregants plaquetaris s'ha estudiat en diferents estudis observacionals. En un estudi danès de casos i controls, després d'ajustar per diferents comorbiditats i medicaments, només es va trobar un lleuger però significatiu increment de risc de qualsevol fractura amb dipiridamol (OR d'1,15; IC del 95 % de l'1,07 a l'1,24). El clopidogrel no va mostrar cap increment de risc de fractura i l'àcid acetilsalicílic tampoc a les dosis habituals, únicament, en dosis >1 DDD/dia, sí que presenta un lleuger increment (OR d'1,15; IC del 95 % de l'1,07 a l'1,24). En canvi, quan només s'estudien fractures osteoporòtiques, el risc de fractura de fèmur només va ser significatiu per l'àcid acetilsalicílic en dosis baixes de 0,51-1 DDD/dia (OR d'1,17; IC del 95 % de l'1,08 a l'1,27) i en dosis inferiors a 0,5 DDD/dia. Pel dipiridamol, en dosis de 0,51-1 DDD/dia (OR d'1,39; IC del 95 % de l'1,03 a l'1,87). No van trobar cap increment de risc amb clopidogrel, si bé, ho justifiquen pel poc temps (inferior a dos anys) d'exposició dels malalts de l'estudi, perquè les dades van ser obtingudes l'any 2000 i feia relativament poc de temps que el clopidogrel havia sortit al mercat.<sup>386</sup>

En un estudi de cohorts també danès, van observar que el tractament crònic amb clopidogrel en dosis de entre 0,40 i 1 DDD/dia s'associava a un lleuger però significatiu increment de risc de fractura de qualsevol tipus, ajustant per múltiples potencials factors de confusió i, especialment, en individus amb una durada del tractament superior a un any. En aquest mateix estudi, el risc de fractura de fèmur també estava incrementat amb les dosis de clopidogrel  $\geq 1$  DDD/dia (OR d'1,44; IC del 95 % de l'1,26 a l'1,64) quan s'ajustava per antecedents de fractura prèvia, alcoholisme i ús de corticoides sistèmics. No obstant, aquest increment de risc perdia la significació quan el

model s'ajustava per múltiples factors de confusió (altres medicaments, índex de Charlson, fractura prèvia, alcoholisme, nivell de vida, viure sol). En dosis baixes <0,40 DDD/dia, el clopidogrel té efecte protector. En el mateix estudi, comparativament, el risc de fractura de fèmur estava augmentat amb dosis  $\leq 75$  mg/dia fins a  $>100$  mg/dia d'àcid acetilsalicílic i, en totes les dosis de dipiridamol, des de  $\leq 300$  mg/dia fins a  $>400$  mg/dia.<sup>387</sup>

En el nostre estudi, hem observat un increment significatiu del risc de fractura de fèmur entre els usuaris d'antiagregants respecte dels controls ambulatoris en tots dos models ajustats, amb una OR de 2,13 (IC del 95 % de l'1,10 al 4,13) en el model ajustat per quatre factors de risc. Aquest increment és superior al d'altres estudis, que han descrit increments significatius del risc, però més modestos. L'increment de risc mostra una relació significativa amb la durada del tractament en els dos models. No obstant, nosaltres hem avaluat tots els antiagregants de forma conjunta, mentre que la majoria d'estudis avaluen els diferents antiagregants de forma individual; cal dir que, en aquests estudis publicats, el risc té una relació més significativa amb la dosi utilitzada.

Per tant, podem concloure que hem observat una associació entre els antiagregants i un augment del risc de fractura de fèmur, i aquest risc té relació amb l'antiagregant utilitzat i amb la dosi administrada. No obstant, les observacions són globals per al grup terapèutic, i no podem concloure sobre la magnitud d'aquest risc, ni sobre si pot ser degut a factors de confusió com ara comorbilitats i altres medicaments.

### ***Validesa interna de l'estudi***

En el disseny, es va preveure l'exploració d'un grup farmacològic per al qual hi ha certa evidència d'associació entre l'exposició i un increment del risc de fractura, els glucocorticoides, per tal d'avaluar la validesa interna de l'estudi en quant a la seva capacitat per a detectar riscos coneguts. Amb aquesta finalitat, es va realitzar l'anàlisi del risc associat a l'exposició a qualsevol tipus de corticoide, ja que està ben documentada l'associació entre l'ús de corticoides i el risc de fractura:<sup>123,388</sup> diversos estudis demostren que els corticoides orals augmenten el risc de fractura de fèmur, de forma independent d'altres factors, i el mateix ocorre amb les fractures vertebrals i



d'altres localitzacions,<sup>123,389</sup> de manera que al voltant del 30-50 % dels pacients que prenen glucocorticoides crònicament pateixen fractures.<sup>104</sup>

Així, s'ha relacionat una major prevalença de fractures en els pacients amb MPOC amb diversos factors associats a la pròpia malaltia. Aquests poden incloure els efectes sistèmics crònics relacionats amb citocines proinflamatories i cèl·lules inflamatòries activades que arribarien a la circulació des dels pulmons i que intervindrien en el recanvi ossi per diferents mecanismes: bé expressant o secretant el receptor activat de NF-κB lligant; bé produint citocines (TNF-α i IL), que activen la remodelació òssia independent dels osteoblasts; o bé mitjançant la modificació d'enzims responsables del metabolisme intracel·lular dels corticoides, incrementant la transformació d'aquests en els seus metabòlits actius.<sup>390,391</sup> Tanmateix, els corticoides en dosis cròniques moderades o elevades s'associen a alteracions del metabolisme glucídic, i ja hem comentat que la DM de tipus 2 és un factor de risc de fractures. També s'ha estimat que la prevalença d'osteoporosi en els pacients amb MPOC que no han pres corticoides és dues vegades superior que en els pacients sans o asmàtics.<sup>392</sup> Això fa que la MPOC sigui un possible factor de risc independent de la disminució de la DMO i del risc de fractures vertebrals i de fèmur.<sup>380,393</sup> En el nostre país, un estudi publicat conclou que un 50 % dels malalts amb MPOC tenen un risc superior al 3 % de patir una fractura de fèmur en els pròxims 10 anys.<sup>394</sup>

L'exposició a glucocorticoides en la població general és amplia i la prevalença del seu ús és de l'ordre del 0,5 al 2,5 % entre les persones de més de 70 anys.<sup>129,395-397</sup> En el nostre estudi, la prevalença d'exposició va ser d'un 4,4 % en els casos, d'un 4,8 % en els controls hospitalaris i d'un 1,1 % en els controls ambulatoris. Aquestes dades mostren que les poblacions són diferents en quant a l'exposició, i que els controls hospitalaris són semblants als casos, però són poc representatius de la població general ambulatoria. No obstant, cal destacar que la majoria dels estudis on s'ha avaluat l'impacte del tractament amb corticoides sobre el risc de fractures s'han realitzat en pacients que pateixen trastorns respiratoris o reumàtics o en pacients trasplantats,<sup>123,129,398</sup> i que, tot i que la corticoteràpia és considerada el determinant principal de l'osteoporosi que pateixen aquests malalts, no és l'únic factor contribuent possible, ja que hi participen molts altres factors intrínsecs, com ara l'edat, la

postmenopausa o altres de caràcter genètic, i factors extrínsecs com són els hàbits dietètics o tòxics (alcohol, tabac) junt amb els causats per la pròpia malaltia reumàtica o l'MPOC i els seus tractaments concomitants.<sup>392,399</sup> Tenint en compte això, podria semblar que la selecció de controls hospitalaris seria adequada per a detectar un efecte independent dels glucocorticoides sobre el risc de fractures, però, en la primera fase de l'estudi, no vàrem trobar cap increment de risc significatiu; tot el contrari: els riscos associats a les exposicions als diferents tipus de corticoides van ser de signe protector.

Això va fer pensar que hi podia haver hagut una sobrerrepresentació de motius de consulta a urgències deguts a malalties que requereixin un tractament crònic amb glucocorticoides, i que això podria haver creat un biaix de selecció de Berkson, on l'exposició a glucocorticoides afavorís el fet de ser seleccionat com a control. De fet, gairebé una cinquena part de les malalties motiu d'ingrés d'aquests controls van ser malalties respiratòries. Per tant, vàrem concloure que els controls hospitalaris podien ser una població molt medicalitzada amb reingressos freqüents i unes característiques, hàbits i exposicions condicionats per la seva malaltia i poc representatius de la població teòrica de procedència dels casos.

En el nostre estudi, per evitar aquest possible biaix, es podrien haver pres diverses accions. Respecte als diagnòstics d'ingrés, s'hauria pogut evitar l'acumulació de diagnòstics específics, de manera que cap dels diagnòstics tingués una freqüència molt superior als altres i, per tant, s'hagués assolit l'objectiu de diversitat de diagnòstics. De fet, la concentració de cadascun dels diagnòstics concrets va ser baixa, però, posteriorment, en agrupar-los, es van comprovar certes aglomeracions de tipus de malalties, entre elles l'MPOC. D'altra banda, es podrien haver exclòs aquests controls amb MPOC (i els seus casos associats) del conjunt de controls hospitalaris emprats; no obstant, es van considerar dos aspectes: d'una banda, que el motiu principal de consulta inclogués l'MPOC no implicava l'absència d'aquest antecedent en els altres pacients seleccionats com a controls hospitalaris, ja que no es feia una recollida exhaustiva dels diferents antecedents mèdics no relacionats amb el risc de fractures; d'altra banda, la proporció de desgast mostrat secundària a aquesta acció era probablement massa elevada, de manera que el poder de l'estudi es podria haver vist compromès. Per tant,

es va considerar una opció viable comprovar les troballes de la primera fase de l'estudi emprant una nova mostra de controls ambulatoris.

En aquesta segona fase, l'exposició a corticoides sistèmics va mostrar un increment de risc de fractura respecte dels controls ambulatoris amb una OR de 4,27 (IC del 95 % de l'1,07 al 16,99) ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia. No obstant, en el model ajustat per quatre factors, que incloïa també com a factors la polimedicació i la DM, les diferències no són significatives (OR de 3,01; IC del 95 % del 0,70 al 13,01). Aquesta manca de significació en el model ajustat per més factors podria ser deguda a la baixa prevalença d'exposició entre els controls ambulatoris, però, considerant que el signe de la diferència continua sent semblant, no contradiu l'habilitat del disseny per a confirmar una associació ben coneguda.

De fet, alguns estudis no han trobat diferències en el risc de fractura en els usuaris de corticoides orals respecte als controls quan els grups tenen diferents malalties concomitants (MPOC, malalties de la pell, artropaties, alteracions nervioses perifèriques i enteritis o colitis no infecciosa)<sup>388</sup> (taula 59).

*Taula 59. Dades d'exposició a corticoides sistèmics i riscos associats de fractura de fèmur en estudis de base poblacional*

ESTUDI	Edat mitjana i sexe (% dones)	Exposició	Durada de l'exposició/seguiment	Risc observat de fractura de fèmur
<b>Van Staa</b> (2000) <sup>388</sup> Base de dades GPRD Anglaterra	57 anys (58,6 %)	Cohort: 244 235 casos amb corticoides orals i 244 235 controls	1,3 anys	RR: 1,61 (1,47-1,76) <2,5 mg RR: 0,99 (0,82-1,20) 2,5-7,5 mg RR: 1,77 (1,55-2,02) ≥7,5 mg RR: 2,27 (1,94-2,66)
<b>Van Staa</b> (2002) <sup>118</sup> Metanàlisi de 23 estudis	55,2 anys (71,5 %)	Cohort: 244 325 (GPRD) i 23 estudis més petits	5,4 anys	RR: 1,61 (1,47-1,76) (GPRD) RR: 2,01 (1,74-2,29) (altres estudis)
<b>Kanis</b> (2004) <sup>400</sup> Metanàlisi de 7 estudis de cohorts	(68,5 %)	42 542 pacients 3 % als 30 anys 3,7 % als 50 anys 5,2 % als 80 anys	176 286 persones/any	RR: 2,25 (1,60-3,15)

*RR: risc relatiu.*

En definitiva, en els diferents estudis, el risc de fractura de fèmur incrementa ràpidament a l'inici de la teràpia amb corticoides orals (entre 3 i 6 mesos) i disminueix en suspendre el tractament. El risc és independent de la malaltia principal, l'edat o el gènere. El tractament amb més de 5 mg de prednisolona o equivalent al dia redueix la DMO i produeix un ràpid increment del risc de fractures durant el període de tractament.<sup>118,388,399</sup> En el nostre estudi, es mostra aquest increment de risc de fractura sense diferències significatives en la durada del tractament, tot i que la baixa exposició a durades llargues compromet aquest resultat.

Els glucocorticoides inhalats es poden associar a una disminució lleu de la massa òssia, però, quant al risc de fractura, els diferents estudis mostren resultats contradictoris, possiblement, degut als efectes de la malaltia subjacent, a les diferències en les potències i les dosis dels corticoides emprades i l'ús intermitent de corticoides orals.<sup>400-402</sup> Així, l'augment del risc de fractura en pacients que reben corticosteroides inhalats s'associa més sovint a la malaltia o a la presa concomitant de corticoides orals.<sup>403,404</sup> D'altra banda, s'ha observat que els corticosteroides tòpics intranasals, intraarticulars o a través de la pell presenten poc o cap augment del risc de fractura. En el nostre estudi, amb una prevalença de corticoides inhalats del 12,5 % dels casos, el 5,1 % dels controls ambulatoris i el 22,4 % dels controls hospitalaris, es va observar una reducció significativa del risc de fractures de fèmur associada a l'exposició de corticoides inhalats respecte dels controls hospitalaris, amb una OR ajustada de 0,46 (IC del 95 % del 0,24 al 0,89), que va ser inesperada i inconsistent amb les hipòtesis de treball i amb les publicacions prèvies. En canvi, respecte dels controls ambulatoris, es va observar un increment del risc de fractura de fèmur ajustat per dos factors amb una OR de 2,92 (IC del 95 % de l'1,29 al 6,59), que, malgrat que no va ser significatiu en el model ajustat per quatre factors, va mantenir la magnitud i el signe de l'associació.

A aquest respecte, alguns autors defensen que, en general, les dosis menors de 400 µg/dia de beclometasona o equivalent no presenten efectes sistèmics rellevants, mentre que les dosis superiors a 800 µg/dia poden produir canvis en la DMO.<sup>127,389</sup> Una metanàlisi que inclou cinc estudis de casos i controls amb 43 783 pacients que rebien corticoides inhalats i 259 936 controls va trobar un increment significatiu del risc de fractures no vertebrals amb una OR d'1,12 (IC del 95 % de l'1,00 a l'1,26) per cada

1000 µg/dia en la dosi de beclometasona o equivalent.<sup>405</sup> Altres estudis mostren un petit increment significatiu del risc de fractura amb l'ús de corticoides inhalats només quan la dosi és  $\geq 7,5$  mg/dia de prednisona (1875 µg de budesònida per dia) i s'ajusten per diferents comorbiditats i ús d'altres fàrmacs amb una OR ajustada d'1,17 (IC del 95 % de l'1,00 a l'1,38).<sup>406</sup> Un estudi retrospectiu de cohorts va avaluar el risc de fractura i l'ús de corticoides inhalats en 170 818 pacients amb corticoides inhalats, 170 818 controls i 108 786 pacients amb broncodilatador sol. Els riscos ajustats de fractura no vertebral, de fèmur i vertebral entre els usuaris de corticoides inhalats comparat amb els controls van ser significatius, amb un RR ajustat d'1,15, 1,22 i 1,51, respectivament. No hi va haver diferències entre el grup amb corticoides inhalats i el grup amb broncodilatadors sols. Els autors suggereixen que l'increment del risc de fractures pot ser degut a la pròpia malaltia respiratòria, més que a l'ús de corticoides inhalats.<sup>400</sup>

En un altre estudi de casos i controls amb la mateixa base de dades GPRD que avaluava la relació entre la gravetat de l'MPOC i el risc de fractura no es va trobar cap associació significativa entre el risc de fractura de fèmur i l'ús de corticoides inhalats quan s'ajustava per ús de broncodilatadors o per gravetat de la malaltia. Aquests resultats suggereixen l'important paper de la malaltia respiratòria com a factor de risc independent del risc de fractura.<sup>380</sup> Un estudi fet amb la base de dades danesa PHARMO-RLS mostra resultats semblants, que conclouen que els usuaris de corticoides inhalats no mostren cap increment de risc de fractura de fèmur després d'ajustar l'anàlisi per la gravetat de la malaltia, inclús en dosis elevades; en canvi, sí que s'observen increments de risc en els usuaris de corticoides orals, amb una OR ajustada d'1,43 (IC del 95 % de l'1,22 a l'1,67).<sup>404</sup> A les mateixes conclusions arriba una metanàlisi que avalua el risc de fractures dels corticoides inhalats.<sup>407</sup> No obstant, una metanàlisi de 16 assajos clínics i 7 estudis observacionals conclou que l'ús de corticoides inhalats representa un increment modest però significatiu del risc de fractura en malalts amb MPOC, amb una OR d'1,27 (IC del 95 % de l'1,01 a l'1,58) en els assajos clínics i d'1,21 (IC del 95 % de l'1,12 a l'1,32) en els estudis observacionals.<sup>408</sup> De fet, pacients amb medicaments broncodilatadors també tenen un risc augmentat de fractura, el que suggereix una possible contribució de la pròpia malaltia a l'excés de risc de fractura.<sup>400</sup>

Varis mecanismes poden ser responsables d'aquest increment de risc en pacients amb asma o amb MPOC; l'activitat física d'aquests pacients pot estar reduïda i això té una influència que afavoreix la disminució de la DMO. El consum crònic de tabac, la hipòxia crònica i el propi procés inflamatori de la malaltia poden jugar també un paper important en l'etiologia de l'osteoporosi en aquests pacients.<sup>409</sup>

Quant als corticoides nasals, en el nostre estudi, no es mostren diferències en el risc de fractura quan s'utilitzen controls hospitalaris pels motius ja exposats, però sí que presenten un increment de risc respecte als controls ambulatoris. No obstant, aquestes dades són poc valorables, donat que el nombre de pacients exposats és molt baix: només dos controls ambulatoris. Altres estudis no han trobat cap increment del risc de fractura de fèmur amb corticoides intranasals, ni tan sols en dosis elevades en malalts seguits durant quatre anys.<sup>410</sup>

L'exposició a altres corticoides tòpics, en el nostre estudi, es va associar a increments significatius del risc només quan es van emprar controls ambulatoris, que van ser significatius en els dos models d'ajustament. Altres estudis no han mostrat cap increment de risc de fractures amb l'ús de corticoides tòpics (dermatològic, rectal, nasal, bucal, òtic i ocular) quan ajusten per comorbiditats i ús d'altres fàrmacs. No obstant, la gran quantitat de vies, formes d'administració i dificultat de calcular la dosi (sobretot, en les formes tòpiques i la seva diferent biodisponibilitat) pot condicionar aquestes dades, ja que els resultats mostren una tendència a un increment del risc de fractura en altes dosis, però no és significativa.<sup>406,410,411</sup>

Per tant, podem concloure que l'exposició a corticoides orals s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur; els corticoides inhalats poden incrementar el risc de fractura, però la presència de factors de confusió fa que no puguem valorar la magnitud d'aquest increment de risc, ja que podria ser degut a la pròpia malaltia o a diferents comorbiditats associades. Tot i que els resultats del nostre estudi mostren un increment de risc amb els corticoides tòpics, les dades són poc valorables per la gran quantitat de formes de presentació i utilització que poden emascarar aquest risc.

## ***Adequació del disseny de l'estudi***

### **Tipus d'estudi**

La força relativa de les conclusions de causalitat extretes a partir d'un mètode determinat d'investigació està condicionada al fet que el disseny emprat per a avaluar-la inclogui una referència negativa que permeti establir una comparació, així com al fet que el control emprat sigui fiable en quant representi apropiadament l'absència d'exposició tant al factor estudiat com a altres factors que puguin confondre les associacions observades. Cal, doncs, que el disseny emprat pugui garantir de manera raonable que la única diferència real entre els grups de comparació és el factor estudiat.

Qualsevol distanciament d'aquesta situació ideal pot resultar en conclusions falses respecte de les relacions de causalitat. Això pot passar quan el disseny no inclou controls, o per la inadequació d'aquests (per exemple, si els controls no són representatius de la situació de risc neutre o estan exposats inadvertidament al factor estudiat) o de la seva avaluació (per exemple, per recuperació desigual de la informació en els diferents grups estudiats), o bé per la presència de factors de confusió associats tant a la causa com a l'efecte que distorsionen l'establiment de relacions causals verdaderes. A més, es poden donar vàries de les situacions prèvies simultàniament, i també l'observació de falses associacions degudes a l'atzar, o a la multiplicitat de les avaluacions en una situació de manca d'apriorisme.<sup>268-270</sup>

Les diferents metodologies disponibles per a l'estudi d'associacions tenen graus diferents de protecció front a aquests biaixos, factors de confusió i errors, i permeten, per tant, diferents graus de solidesa per a generar evidències. L'evidència metodològicament més robusta s'obté amb l'assaig clínic aleatoritzat en condicions de doble cec. No obstant, l'assaig clínic és una metodologia de recerca artificial que sol ser logísticament exigent i costosa, que, en ocasions, pot generar objeccions ètiques i que condiciona, pel seu disseny, nombroses diferències respecte de la pràctica clínica habitual que, en determinades circumstàncies, es poden traduir en una escassa validesa externa. D'altra banda, l'assaig clínic pot esdevenir inviable per a l'estudi d'esdeveniments molt infreqüents i/o que resulten d'un procés fisiològic de latència perllongada, ja que es requeriria aleatoritzar i seguir poblacions molt àmplies, en el

primer cas, o durant períodes de temps molt perllongats, en el segon, circumstàncies ambdues que dificulten l'exhaustivitat de la informació i que requereixen uns recursos sovint prohibitius.<sup>268,269,271</sup>

Els estudis observacionals amb grups de control, en canvi, s'adapten bé a l'estudi d'esdeveniments poc freqüents en poblacions grans, i permeten descriure associacions entre malalties i exposicions, malgrat el fet de no ser experimentals. Si bé el grau de fermesa de les associacions que conclouen els estudis observacionals controlats és menor que l'obtingut a partir d'un assaig clínic, per la seva condició naturalista i sovint retrospectiva que dificulta garantir la comparabilitat dels grups estudiats, la metodologia estadística emprada per a la seva anàlisi tracta de compensar per la presència desigual de factors que potencialment poden determinar un esdeveniment i altres possibles explicacions de les diferències observades, per tal de permetre fer inferències vàlides sobre la relació de causalitat entre les exposicions i la malaltia.<sup>268,273</sup>

Dins els estudis observacionals, els de casos i controls són especialment apropiats per a l'estudi de malalties de baixa incidència o de llarga latència en les que és raonablement possible identificar tots els subjectes afectats o casos en un entorn geogràfic concret. D'altra banda, els estudis de casos i de controls permeten avaluar, per a una mateixa malaltia, la relació d'associació a més d'una exposició simultàniament, mitjançant l'estudi exhaustiu de les exposicions tant dels casos com dels controls, de manera que es tracta de dissenys força eficients. La clau del seu disseny, no obstant, rau en una acurada selecció dels controls.<sup>412</sup> Altres punts forts del disseny de casos i controls són l'eficiència estadística (és a dir, s'utilitzen menys dades per a quantificar una associació que en un estudi de cohorts), l'eficiència per a l'estudi de resultats poc freqüents, l'eficiència per a l'estudi de malalties amb períodes de latència llarg, l'eficiència per a la manipulació d'exposicions variables en el temps, i una complicació logística i costos relativament baixos. Les debilitats dels estudis de casos i controls inclouen la ineficiència per a estudiar exposicions rares, la dificultat per a seleccionar controls apropiats i neutrals respecte de les exposicions i els riscos. Tanmateix, els estudis de casos i controls no permeten calcular directament les taxes d'incidència i riscos absoluts, i només aporten informació relativa sobre increments o reduccions de risc.<sup>274,413</sup>



Cal assenyalar que tots els estudis epidemiològics estan limitats en quant a l'establiment definitiu de les relacions de causalitat. El disseny de casos i controls està subjecte a possibles biaixos de selecció i d'informació que poden qüestionar les conclusions. Les associacions observades aporten informació que cal corroborar amb altres estudis, i és l'observació repetida de resultats consistents el que sustenta l'evidència. En aquest projecte, s'ha procurat ser rigorós en l'aplicació dels estàndards d'investigació epidemiològica per evitar aquests biaixos. Quan s'ha sospitat que poden existir biaixos, això ha estat convenientment discutit per tal de considerar les conclusions en la perspectiva apropiada.

### **Origen de les dades i identificació de casos**

En un estudi de casos i controls, es pot triar entre recollir les dades de manera específica per a l'estudi, o bé emprar dades recollides anteriorment. El principal avantatge de la recollida de manera prospectiva de les dades (recopilació de dades primàries) és que els investigadors tenen el control sobre la informació que es recull; per contra, utilitzar dades recollides anteriorment (col·lecció de dades secundàries) limita el ventall de dades analitzables a la informació disponible, ja recopilada. A més, sovint les dades recollides amb finalitat assistencial són incompletes o inexactes, i poden ser poc fiables per a la seva utilització en recerca. No obstant, emprar dades recollides de manera prèvia o independent a la realització de l'estudi evita els biaixos deguts a la interferència de la seva realització sobre el tipus d'informació recuperada (el que es coneix com a efecte Hawthorne: aquell pel qual el fet de conèixer la participació en un estudi canvia el comportament dels participants).<sup>414</sup>

El principal avantatge de la identificació prospectiva de casos hospitalaris és la possibilitat de recollir dades primàries i, així, fer una bona confirmació diagnòstica i disposar de tota la seva documentació mèdica, així com la possibilitat de fer una avaluació exhaustiva de les exposicions prèvies estudiades mitjançant entrevistes i qüestionaris específics, tant en els casos com en els controls. Aquestes exposicions es poden recollir específicament per a l'estudi, avaluant-les de manera expressa per als casos i controls identificats, i poden incloure informació habitualment absent a la històries clíniques, com ara la dieta o la utilització de medicacions de venda lliure sense

recepta o no finançada pels sistemes sanitaris, de manera que es pot ampliar i pot augmentar la fiabilitat de les dades recuperades.

No obstant, la valoració retrospectiva de l'exposició també presenta limitacions i riscos de biaix. Un tipus de biaix de mesura especialment importat és el biaix d'informació: aquell que es produeix quan la informació recuperada té una exhaustivitat i fiabilitat diferent entre casos i controls per una capacitat o esforç de record diferent pel fet de conèixer el pacient i/o l'entrevistador si el subjecte és un cas o un control. Quan la malaltia dels casos és greu, sovint tenen tendència a recordar medicacions més remotes, especialment, de productes per als que es coneix que poden estar implicats en la malaltia (per exemple, dieta o exercici i malaltia coronària). Aquest tipus de biaix tant pot exagerar com emascarar els riscos i, si ocorre en els dos grups per igual, tendeix a infraestimar les estimacions de risc; aquesta és una explicació possible de resultats discrepants entre estudis epidemiològics.<sup>268</sup>

Per contra, la recuperació dels registres procedents de bases de dades mèdiques o administratives té com a principals problemes la fiabilitat de la identificació dels casos a partir dels codis diagnòstics o les dades de facturació de serveis, que poden no ser acurats o exhaustius. Per tant, pot resultar difícil garantir que la selecció de controls exclou possibles casos en què la codificació mèdica dels seus diagnòstics pot ésser inexacta, incompleta o poc fiable als registres. Aquesta dificultat pot afectar també la determinació de les exposicions i la dels potencials factors de confusió. D'altra banda, les exposicions que es poden estudiar depenen de la informació ja disponible, que hagi estat recollida per motius assistencials o administratius, de manera que es limita el nombre de factors estudiats als disponibles en els registres i, així, no es poden recollir, per exemple, dades sobre dieta, ús de medicacions de venda lliure en farmàcies sense recepta, o d'hàbits de vida.<sup>414</sup> Com a avantatge principal, emprar dades ja existents a les històries clíniques o altres registres dels pacients pot reduir la complicació logística, els costos i la durada de l'estudi, a expenses de perdre l'oportunitat de recollir informació específica.<sup>268</sup>

En estudis previs dels factors associats a un risc de fractura per fragilitat o de fèmur, s'han emprat majoritàriament bases de dades administratives i registres electrònics de històries clíniques com a font d'informació, especialment, per als estudis de casos i

controls niats en cohorts retrospectives. També s'han emprat, però, les revisions d'històries clíniques, així com l'obtenció de dades primàries mitjançant l'administració de qüestionaris i entrevistes als pacients (taula 60).

Taula 60. Font de dades dels estudis publicats de fractures per medicaments

Medicament	Font de dades			
	Hospital. Història clínica	Revisió d'històries clíniques	Base de dades (registres electrònics)	Ambulatori (qüestionari, entrevista, visita mèdica)
IBP		2	10	7
ISRS		2	9	6
Glitazones		1	3	2
Bisfosfonats	21		2	
Corticoides		1	12	3
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>18</b>

IBP: inhibidors de la bomba de protons; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

En el nostre estudi, inicialment, es va optar per obtenir una bona identificació dels casos recollint dades primàries sobre el diagnòstic, i recuperant la informació de la exposició a partir de les històries clíniques dels pacients durant l'ingrés. Quant a la informació sobre les exposicions, la població de l'estudi era gent gran, sovint desorientada amb motiu de la fractura i l'atenció sanitària, que no sempre disposava de familiar per entrevistar, que en alguns casos, per la seva gravetat, podia no estar disponible per a l'entrevista o, fins i tot, ser *exitus*, amb alt risc de pèrdua d'informació, i amb qui l'opció de trucar per telèfon per recuperar la informació no semblava viable per aquests motius i per la fidelitat de la informació recuperable a partir de pacients ancians i/o familiars en el cas de mala evolució.

Així doncs, les complicacions logístiques per a obtenir l'acceptació dels casos i els controls per a ser entrevistats durant l'ingrés hospitalari, o per a ser contactats al seu domicili un cop van ser donats d'alta, juntament amb la limitada disponibilitat de finançament, van fer que, un cop identificats casos i controls, es consideressin altres opcions. Com que la cobertura de la Seguretat Social per a pensionistes és molt elevada i el fet de fer servir dades provinents de prescripció evita els biaixos de record, finalment, i per tal de minimitzar el biaix d'informació, vàrem triar la utilització d'una font secundària pel que fa a les exposicions farmacològiques i factors de risc, a partir de

diversos registres electrònics hospitalaris i d'atenció primària de diagnòstics i de dispensació farmacèutica, que, *a priori*, no estan sotmesos a biaixos d'informació.

No obstant, en el nostre cas, també pot haver-hi un cert biaix d'informació per la dificultat de trobar la informació en els registres de forma retrospectiva. Respecte dels antecedents personals, el fet que hem recuperat la informació a partir dels registres electrònics d'atenció primària pot condicionar una certa incompleció de les dades, atès que, en ocasions, hi ha registres en paper que no són totalment transcrits pels metges o, simplement, no es fa un registre complet de totes les dades i antecedents dels pacients a la història. Això és particularment rellevant per a diagnòstics antics que actualment no són actius. Per a pacients amb una osteoporosi coneguda i antecedents de fractura prèvia, és possible que hi hagi una recollida d'informació sobre factors de risc més acurada que en els controls pels quals no hi hagi aquesta preocupació. Per tant, és possible que tinguem una certa sobrerrepresentació dels factors de risc entre els casos per un biaix d'informació.

En canvi, la informació sobre la història farmacològica dels pacients prové de dades de prescripció crònica registrades a la història clínica d'atenció primària dels pacients. Aquesta informació pot estar esbiaixada per manca d'actualització dels registres de medicació crònica als ambulatoris, no considera el consum realment fet de la medicació, sinó la seva prescripció, i pot ésser incompleta si el pacient adquireix directament la seva medicació a l'oficina de farmàcia renunciant al reemborsament i no acut a l'atenció primària a demanar les receptes. Per tant, la nostra avaluació es pot considerar una aproximació indirecta a l'exposició real, i pot estar tant magnificada com infraestimada. Cal pensar, no obstant, que qualsevol biaix d'aquest tipus afectaria de manera semblant els casos i els controls.

Tanmateix, cal considerar que les durades dels tractaments han estat calculades a partir de la informació disponible en els registres, que, rarament, és anterior a l'any 2000; per tant, en aquest cas, hem de considerar que tenim una clara infraestimació de la durada dels tractaments deguda a la metodologia de l'obtenció de les dades.

## **Àmbit de l'estudi**

Els estudis de casos i controls sovint se solen fer en un entorn hospitalari, identificant de manera exhaustiva tots els casos incidents en una àrea geogràfica específica, i seleccionant controls a partir de la població hospitalària atesa per altres motius. La identificació dels casos només als hospitals pot, no obstant, donar lloc, en ocasions, a errors sistemàtics; els casos exposats poden ser més propensos a ser ingressats que els no exposats i, per tant, a ser identificats com a casos de l'estudi. Aquest fenomen és conegut com a biaix de Berkson i també pot afectar la selecció dels controls.<sup>415</sup> D'altra banda, és convenient seleccionar només casos nous (incidentes), ja que els no incidents o prevalents, generalment, condueixen a una sobrerrepresentació dels supervivents a llarg termini; a més, hi pot haver canvis en els mètodes i criteris de diagnòstic al llarg dels anys, introduint-hi una altra font de possible biaix.<sup>413</sup>

La identificació hospitalària, però, és especialment apropiada per a investigar malalties greus en les que els pacients són necessàriament atesos en un o pocs centres hospitalaris. Un cop identificats els casos, es poden seleccionar controls similars procedents del mateix entorn, sobre la base que, si haguessin emmalaltit, haurien estat atesos en el mateix circuit assistencial, i aplicant criteris de selecció que garanteixin la comparabilitat en tots els factors possibles respecte dels casos.<sup>268,273</sup>

L'ús de fàrmacs s'ha relacionat amb diferents tipus de fractures (fèmur, canell, vertebral, pelvis, húmer, etc.). No obstant, al nostre país, les fractures amb més alta incidència són la vertebral, la de canell, la fèmur i la d'húmer.<sup>26</sup> Les fractures vertebrials només són simptomàtiques en un 30 % dels casos i tant sols una tercera part són ben diagnosticades i tractades.<sup>18</sup> En el cas de les fractures de canell, a l'igual que les vertebrials diagnosticades, la majoria són ateses en centres d'atenció primària urgent (CUAP). Es va considerar, doncs, que, tenint en compte els medis a la nostra disposició —bàsicament, hospitalaris— i que la selecció hospitalària d'aquests tipus de fractures tractables en nivells assistencials ambulatoris podria haver representat una selecció esbiaixada dels casos amb major gravetat o en pacients més fràgils i, per tant, polimedicats, no era apropiat seleccionar aquestes fractures com a casos. En canvi, la fractura de fèmur sempre és diagnosticada i tractada a l'hospital per la seva gravetat i morbimortalitat elevada. És per això pel que, en el present estudi, es va seleccionar la

fractura de fèmur i la de pelvis, en considerar que seria l'única fractura que la seva identificació en el medi hospitalari seria menys propensa a biaixos; la selecció dels controls al mateix àmbit es va proposar com a aproximació més racional i, així, es va triar inicialment fer un disseny de casos i controls de base hospitalària.

Aquesta tria va ser consistent amb el fet que el disseny observacional de casos i controls s'ha emprat amb freqüència per a l'estudi del risc de fractures associat a exposicions farmacològiques. Altres dissenys emprats inclouen el seguiment de cohorts prospectives, els estudis transversals i les metanàlisis i anàlisis combinades d'assajos clínics, com, per exemple, en el cas de les glitazones, per a les que es disposava d'una base de dades comparativa amb placebo de mida raonable i elevada qualitat, procedent del seu desenvolupament clínic (taula 61).

*Taula 61. Tipus d'estudis sobre el risc de fractures per medicament\**

	Disseny						
	Assajos clínics	Metanàlisis	Casos i controls	Cas i control niat	Cohorts	Estudis transversals	Sèries de casos
IBP		6	5	5	9		
ISRS		3	8		8	1	
Glitazones	2	2		2	1		1
Bisfosfonats		3	4	2	3	1	13
Corticoides	2	5	7		6	1	
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>27</b>	<b>3</b>	<b>14</b>

*\*Les referències bibliogràfiques es mostren a les taules corresponents en l'apartat de discussió i de risc de fractures per medicaments.*

*IBP: inhibidors de la bomba de protons; ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina.*

Els casos van ser seleccionats amb intenció exhaustiva durant un any a la Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, que és l'únic centre de referència per a urgències traumatològiques d'una població de més de 400 000 habitants, i que, per tant, atén, en principi, totes les fractures de fèmur de la seva àrea d'influència.

Durant l'any 2010, es van identificar 400 fractures per fragilitat: 165 d'aquestes van ser de fèmur o pelvis i, per a 136 d'elles, es van obtenir controls apropiats i, per tant, es van incloure en l'estudi. El servei de traumatologia va contribuir a la identificació dels casos i a la confirmació de les fractures per fragilitat, d'una banda, i al diagnòstic del

tipus de fractura, d'altra. Aquest fet dóna més fiabilitat i representativitat a la mostra de l'estudi, tot i que a la majoria d'estudis publicats, molts d'ells fets retrospectivament a partir de bases de dades electròniques, els diagnòstics de fractura no han estat validats o no ho mencionen. Per tant, podem considerar que s'han identificat pràcticament tots els casos incidents de fractura de fèmur en la població de referència durant el període estudiat.

## **Selecció de controls**

La major dificultat en la selecció dels controls és assegurar que són una mostra representativa pel que fa a la prevalença de les exposicions de la població d'origen dels casos. Així, l'exposició del subjecte no ha d'influir en la probabilitat de selecció dels controls i els casos, i aquesta ha de ser avaluada de la mateixa manera per a casos i per a controls. No és necessari ni per a casos ni per a controls que es faci una identificació exhaustiva; en realitat, es pot limitar la selecció a un subgrup especificat definit per edat, sexe o altres paràmetres, estratificant el mostreig dels controls i, fins i tot, dels casos, per alguns factors, però, a excepció d'això, el mostreig hauria de ser aleatori entre les subpoblacions de pacients malalts i no malalts. La clau és que els controls haurien de representar a aquella gent que hauria estat seleccionada com a casos de l'estudi si haguessi patit la malaltia. El biaix de selecció sorgeix quan aquest mostreig, en realitat, no és a l'atzar, i aquest suposa una greu amenaça a la validesa dels estudis de casos i controls.<sup>268</sup>

La definició de la població d'origen de la qual procedeixen els casos pot ser molt difícil, dificultat a la qual es pot afegir la d'obtenir una mostra aleatòria de la mateixa. El biaix ocorre quan les fraccions de mostreig depenen simultàniament de l'exposició i de la malaltia, generalment, perquè els controls exposats tenen més o menys propensió a ser seleccionats que els controls no exposats. En un estudi que avalua tots els casos, però que mostreja els controls exposats amb una freqüència del doble que la dels controls no exposats, el risc estimat seria del doble del valor correcte; en això consisteix el biaix de Berkson.<sup>412,415</sup>

S'han proposat tres principis bàsics per a la selecció de controls: el principi basat en l'estudi determina que els controls se seleccionin a l'atzar entre els subjectes lliures de

malaltia de la cohort subjacent, cohort d'origen o base de l'estudi, en el mateix moment que els casos estan essent avaluats. Quan es seleccionen els controls de manera posterior, sol ser necessari establir una data de referència a l'atzar per a cada control, de manera que les distribucions de les dates de diagnòstic dels casos i les dates de referència dels controls siguin comparables. Només aquelles exposicions prèvies a la data del diagnòstic o a la data de referència, respectivament, seran considerades per a l'anàlisi de riscos. Aquest principi també implica que qualsevol criteri d'exclusió que s'hagi aplicat als casos s'ha d'aplicar també als controls.<sup>412</sup>

Els estudis de base hospitalària són els que plantegen més problemes i més controvertits per a la selecció de controls. Per conveniència, molts estudis hospitalaris seleccionen els seus controls al mateix hospital, ja que la probabilitat que responguin apropiadament a les enquestes és semblant, i el fet de poder-los entrevistar en el mateix medi que els casos respecta acuradament el principi de comparabilitat en el mètode d'obtenció d'informació. El principal problema deriva del fet que és possible que la població de base —aquella de la que surten els casos— sigui diferent per a la malaltia estudiada que per a les malalties que han dut els controls a l'hospital. A més, és possible que algunes malalties que presenten els controls estiguin relacionades amb les exposicions. Així, una bona part de la feina de planificació d'un estudi de casos i controls de base hospitalària està dedicada a la selecció de categories de malalties que es consideren independents de l'exposició i que poden tenir una representació hospitalària semblant a la malaltia estudiada. La intenció és que els controls amb aquestes malalties constituïran una autèntica mostra aleatòria de dades procedents de la mateixa població base de l'estudi, comparables en quant a la probabilitat d'exposició. Ja que la independència de l'exposició i del diagnòstic de malalties rarament es pot determinar amb certesa, la recomanació general és que se seleccioni una llista variada de diagnòstics, de manera que, si algun d'ells resulta no complir amb els criteris d'independència, es pugui excloure sense comprometre tot l'estudi. En principi, es pot aplicar qualsevol criteri de restricció de la població sempre que s'apliqui per igual a casos i controls, ja que el concepte és el de restringir per igual la població d'origen.<sup>412</sup>

La tria inicial de disseny del nostre estudi va assumir que els pacients d'edat i sexe semblant als casos que es visitaven a urgències en la mateixa data, però per motius



diferents d'una fractura, serien representatius de la població d'origen dels casos. Es van restringir alguns diagnòstics d'ingrés que, *a priori*, es va considerar que podien interferir amb les exposicions, com ara la malaltia ulcerosa i el reflux gastroesofàgic, els episodis psiquiàtrics aguts, l'osteoporosi, la malaltia de Paget i el mieloma múltiple, les descompensacions diabètiques i la diabetis de tipus 1, i els pacients amb malaltia neoplàstica; tanmateix, es va tractar d'evitar acumular malalts amb un diagnòstic concret.

No obstant —i, probablement, degut a l'elevada edat dels pacients amb fractures de fèmur i pelvis—, el nostre disseny va motivar la selecció de controls amb una alta morbiditat i polimediació, amb molt elevada representació de malalties cròniques d'alta freqüentació hospitalària. Això, a més, es va associar a una exposició amb una mitjana de nombre de fàrmacs per pacient entre els controls més elevada que entre els casos, i que les exposicions per a les quals es coneix una relació causal indubtable amb el risc de fractures, com ara els corticoides sistèmics —que han mostrat en assajos clínics una relació directa dependent de la dosi amb les fractures— i altres medicacions pròpies del tractament de malalties cròniques aguditzades, com ara els fàrmacs cardiovasculars, l'ús recent d'antimicrobians i els fàrmacs antiasmàtics, mostressin estimadors de risc significativament protectors. L'anàlisi de les dades va suggerir una forma del biaix de selecció de tipus Berkson, pel que es va considerar que, probablement, totes aquestes associacions eren, en realitat, espúries i degudes a una selecció esbiaixada de controls, que proporcionava uns estimadors de risc també esbiaixats.

Probablement, la selecció de pacients atesos a urgències representava una població amb un nombre important de pacients complexos amb patologia crònica múltiple i elevada freqüentació dels serveis sanitaris. Això pot haver estat especialment important en un entorn en el que, per motius sanitaris i econòmics, s'intenta minimitzar el nombre i la durada dels ingressos hospitalaris.

Tenint en compte que una fractura per fragilitat és un procés agut incident, generalment, precipitat per una caiguda, i que, per tant, majoritàriament els pacients consulten a urgències per aquest motiu per primer cop procedint del seu domicili habitual, varem considerar que els pacients atesos per fractures tant podien ser

pacients complexos com subjectes amb relativament bona salut prèvia a l'episodi de fractura. Per tant, teòricament podien estar millor representats per una població de base ambulatoria de la mateixa edat i sexe, identificada a partir dels registres d'atenció primària.

### ***Mida mostral***

Aquest estudi de casos i controls s'ha desenvolupat en dues fases diferents; després d'un període de recollida de dades en el que es van recollir 400 casos de fractures per fragilitat i 800 controls atesos al mateix servei d'urgències, es van seleccionar només aquells casos de fractures de fèmur o pelvis, que necessàriament es van haver d'atendre en un entorn hospitalari, per tal de garantir l'exhaustivitat de la mostra. Així, en la primera fase de l'estudi, es varen estudiar 162 casos i 324 controls hospitalaris. En la segona fase, es van recollir també controls d'atenció primària emparellats als casos per edat, sexe, lloc i data d'atenció ambulatoria. En aquesta segona fase, es varen descartar els casos per als que no es va poder garantir la qualitat dels registres dels seus controls, de manera que, finalment, s'han estudiat un total de 952 subjectes (136 casos, 272 controls hospitalaris i 544 controls ambulatoris).

Aquesta mostra, que es correspon, aproximadament, a la prevista en el càlcul de la mida mostral del protocol, que requeria 140 casos per assolir els objectius de l'estudi, ha permès evitar els biaixos inicials mostrant validesa interna i ha permès descriure associacions significatives per a diversos grups farmacològics.

La mida de la mostra prevista al protocol de 140 casos i 280 controls vàlids (dos per cas, i assumint un 10 % de pacients no vàlids), pràcticament, es va assolir de manera satisfactòria. D'acord amb la mida de la mostra assolida i la prevalença dels diferents factors estudiats en el grup de control, la capacitat de l'estudi va ser l'adequada per a detectar associacions significatives de magnitud fins el doble del risc basal en el cas d'exposicions del 25 % o superiors en el grup de control, fins el triple de risc per a exposicions entre un 25 i un 8 % dels controls i només aquelles superiors al triple per a exposicions de l'ordre del 7,5 % o inferiors entre els controls (taula 62).

*Taula 62. Odds ratio detectable amb la mostra de 136 casos i 544 controls, amb un poder del 80 % i un error de tipus I del 5 %, segons la prevalença d'exposició als controls*

Prevalença d'ús als controls	OR detectable
55 %	0,556 o 1,818
50 %	0,555 o 1,815
45 %	0,551 o 1,824
40 %	0,543 o 1,844
35 %	0,531 o 1,880
30 %	0,513 o 1,934
25 %	0,489 o 2,017
20 %	0,455 o 2,145
15 %	0,406 o 2,363
10 %	0,330 o 2,816
7,5 %	0,271 o 3,293
5 %	0,186 o 4,360
2,5 %	0,047 o 9,402

*OR: raó de contraris (odds ratio).*

Cal destacar que, per a prevalences d'ús entre els controls menors del 15 %, el poder de la mostra cau ràpidament, essent apropiada només per a detectar associacions molt intenses, corresponents a OR de 2,5 o superiors per a les del 15 % i caient fins associacions del 9,4 per prevalences del 2,5 % als controls (fig. 26).

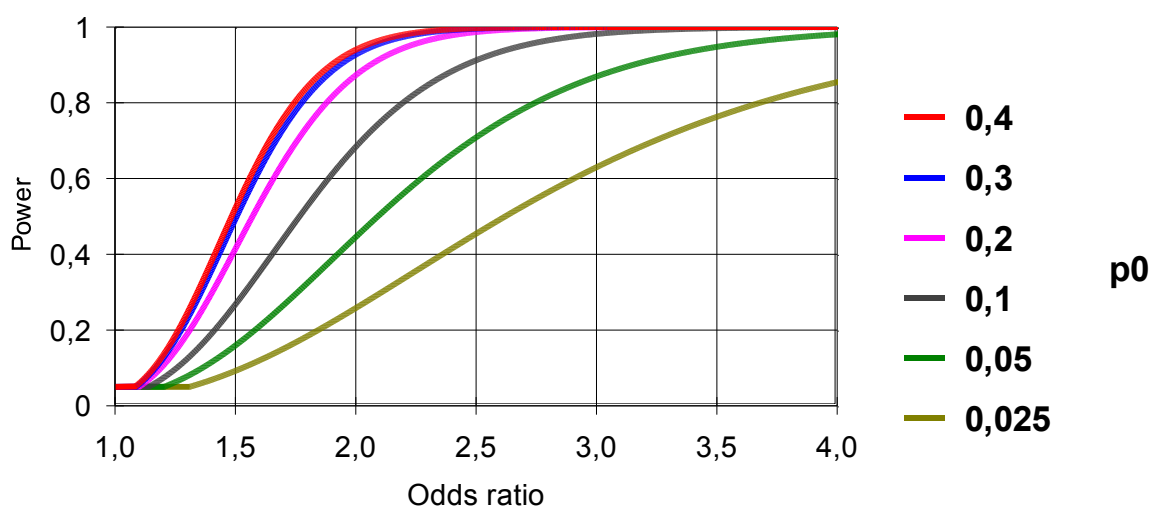


Figura 26. Poder de la mostra corresponent a 136 casos i 544 controls per a detectar associacions de risc, amb un nivell de significació del 5 %.

La població de control resultant d'aquesta segona fase va ser menys polimedicada i, presumiblement, menys pluripatològica que els controls hospitalaris, i va mostrar els resultats ja comentats, coherents amb les publicacions d'altres grups i observacions al nostre i altres entorns. No obstant, aquesta menor exposició es va observar no només respecte dels controls hospitalaris, sinó també i molt marcadament respecte dels casos.

Això, d'una banda, ha condicionat el poder de l'estudi per a detectar diferències, doncs la prevalença d'ús entre els casos condiona la capacitat per a trobar diferències significatives envers els casos i, a més, pot haver representat una certa confusió en els resultats. Per a poder-la compensar, s'han fet ajustos de les anàlisis multivariants incloent en el model multivariant un indicador de polimedicació basat en el nombre de medicacions rebudes.

Tot i aquest ajust, fet com a anàlisi de sensibilitat, la majoria de les associacions observades s'han mantingut de manera robusta, incloent el marcador de validesa interna emprat, basat en la capacitat de l'estudi de detectar l'increment de risc de fractura associat a l'ús de fàrmacs corticoides.

La comparació de les dues fases resulta interessant, en quant permet veure la influència de la selecció dels controls sobre les conclusions d'un mateix estudi. El fet que

en les dues fases es va emprar essencialment la mateixa font d'informació sobre exposicions (dades de dispensació a càrrec de la Seguretat Social) permet avaluar l'efecte d'aquesta diferència, considerant que el risc de biaixos d'informació és remot.

Així, en la primera fase amb controls hospitalaris, no es va observar cap increment del risc de fractura amb els grups de fàrmacs d'interès (IBP, ISRS, glitazones i bisfosfonats) ni tampoc per a les exposicions cròniques a corticosteroides, emprats per a explorar la validesa interna de l'estudi, malgrat que les prevalences d'ús eren molt acurades respecte de les previstes en el protocol de l'estudi. De fet, contràriament al descrit en altres publicacions, per a aquesta darrera exposició, es va observar una tendència protectora inversa a l'esperable, que, com ja s'ha comentat repetidament, es va interpretar com a associada a un biaix de selecció de Berkson.

Per contra, la segona fase amb controls ambulatoris ha permès descriure un increment del risc de fractura de fèmur de més de tres vegades per als subjectes en tractament crònic amb IBP, malgrat una exposició molt inferior a la prevista en els controls (del 27 % en comptes del 40 % previst), però coherent amb un efecte significatiu de la durada d'exposició, que mostra un increment del risc del 85 % per cada increment d'un tercil de durada. De manera similar, l'exposició crònica a antidepressius s'ha associat a un increment de risc de fractures de més del doble respecte als subjectes no exposats, major per a exposicions a ISRS que per a la resta d'antidepressius estudiats, i robusta en quant l'increment de risc de fractura només s'observa per a exposicions a ISRS, i no amb altres antidepressius quan en l'anàlisi s'han considerat només les durades d'exposició de sis o més mesos —període que es considera necessari per als proposats efectes sobre el metabolisme ossi dels ISRS—. Les limitacions de la mostra no han permès confirmar altres hipòtesis de treball, per la ínfima prevalença d'exposicions en el cas de les glitazones i l'escassetat de fractures atípiques subcapitals de fèmur en el cas dels bisfosfonats.

## **CONCLUSIONS GENERALS**

- S'ha realitzat un estudi de casos i controls amb dues fases, una primera fase amb controls hospitalaris i una segona amb controls ambulatoris, que ha inclòs un total de 136 casos de fractura per fragilitat de fèmur o pelvis, 272 controls hospitalaris i 544 controls ambulatoris emparellats als casos per edat i sexe, amb poder suficient per a detectar associacions significatives i de rellevància clínica de risc de fractures associades a medicaments.
- Els casos seleccionats són una mostra raonablement representativa i fiable de la població afectada de fractures per fragilitat òssia de fèmur i pelvis durant el període estudiat, que presenten una edat i una distribució de gènere concordant amb les dades epidemiològiques descrites (predomini de fractures en les dones i risc augmentat amb l'edat), i unes característiques de risc semblants a les més freqüentment descrites, en particular, pel risc associat als antecedents de fractures per fragilitat o osteoporosi diagnosticada.
- En la primera fase es van identificar dos controls hospitalaris per cas, emparellats per edat i sexe, que procedien principalment de l'àrea mèdica d'urgències, i que van mostrar un consum de fàrmacs elevat en termes absoluts, i de fàrmacs habitualment emprats per al tractament de patologies cardiovasculars i respiratòries cròniques en particular, suggerint un biaix de selecció dels controls.
- En la segona fase es van identificar quatre controls ambulatoris per cas, emparellats per edat i sexe, que procedien de les mateixes unitats d'atenció primària dels casos, i que van mostrar un consum de fàrmacs coherent amb el descrit per a la població general catalana en aquest rang d'edat, en termes absoluts i qualitativament, suggerint una bona representació de la població general de la mateixa edat dels casos, sense biaixos envers poblacions crònicament malaltes, més medicades o més fràgils.
- Els controls hospitalaris i els ambulatoris van diferir substancialment en quant a la presència de factors de risc de fractura i la prevalença d'ús dels fàrmacs estudiats. Aquest fet suggereix que la població de controls hospitalaris no era confiablement

representativa de la població general de la qual provenen els casos, la qual cosa probablement podia constituir una font important de biaixos, i reforça la conveniència de la segona fase de l'estudi.

- Respecte de la prevalença d'ús dels fàrmacs estudiats, la mostra va ser apropiada per a l'estudi de tres dels quatre grups d'interès: els antiulcerosos IBP, els antidepressius ISRS i els bisfosfonats, per als que la prevalença d'ús observada a la població estudiada va ser semblant a la prevista en el disseny de l'estudi.
- S'ha observat una elevada prevalença d'exposició a IBP a la població estudiada, semblant a l'esperada, i s'ha observat un increment del risc de fractura de fèmur associat a les exposicions a IBP, amb un efecte significatiu de la durada d'exposició, de forma similar al descrit en altres estudis epidemiològics. L'evidència epidemiològica publicada d'un increment del risc de fractura causat pels IBP és controvertida, i no s'ha demostrat fefaentment cap mecanisme fisiopatològic plausible. En base als nostres resultats, concloem que no es pot excloure, la possibilitat d'una associació entre l'ús d'IBP i el risc de fractures de fèmur per fragilitat.
- S'ha observat una prevalença d'ús d'antidepressius ISRS semblant a l'esperada d'acord amb dades prèvies. La nostra població mostra un increment significatiu del risc de fractura de fèmur associat a l'exposició a antidepressius ISRS, que es manté en durades superiors a sis mesos, de manera similar al descrit prèviament en altres estudis epidemiològics. Malgrat aquesta observació, cal prendre aquests resultats amb precaució, doncs el disseny de l'estudi no permetia ajustar per diversos factors de confusió potencials, possibles biaixos de selecció i d'indicació, i no ha permès establir una conclusió definitiva respecte a la relació de dosi-resposta, la relació temporal o el mecanisme subjacent.
- S'ha observat una escassa exposició al tractament antidiabètic amb glitazones, que ha estat insuficient per a poder explorar adequadament les relacions entre les fractures i aquests fàrmacs. No obstant, hem confirmat que en el nostre estudi la diabetis s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur i que, en el nostre

medi, aquest increment no sembla atribuïble a l'exposició a glitazones ni a cap altre fàrmac antidiabètic.

- S'ha observat una baixa prevalença d'utilització de bisfosfonats en durades superiors a tres anys, que ha compromès el poder de l'estudi per a detectar les associacions significatives de risc de fractures a llarg termini que mostren alguns estudis publicats. S'han observat només dues fractures atípiques a la regió subtrocanteriana lateral o diafusal del fèmur, amb el patró radiològic característic d'hipertròfia cortical i engruïment difús del còrtex femoral descrites com a associades a l'ús crònic de bisfosfonats, la qual cosa és compatible amb la incidència descrita per aquest tipus de fractures considerant el període i la població estudiats.
- En el nostre estudi, l'exposició als diürètics de nansa s'ha associat a un increment significatiu del risc de fractura de fèmur, amb un efecte de dosi-resposta per a la durada del tractament. No obstant, degut a la manca de dades sobre comorbiditats per a fer els ajustos necessaris, no podem descartar que l'associació es pugui deure a una certa confusió per indicació, per comorbiditats que també poden associar-se a un increment del risc de fractures i que sovint es tracten amb diürètics de nansa.
- S'ha observat que l'exposició als fàrmacs per a les malalties pulmonars obstructives, agonistes beta-adrenèrgics i anticolinèrgics per via inhalatòria, s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur. No obstant, diferents factors com ara la pròpia malaltia o la utilització associada de corticoides o altres fàrmacs concomitants a aquests tractaments poden actuar com a factor de confusió i, per tant, no podem concloure que aquests fàrmacs actuïn com a factor de risc independent de fractura de fèmur.
- En el nostre estudi, s'observa que l'exposició a anticoagulants orals s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur, però no es pot descartar que aquesta associació pugui ser deguda a factors de confusió residuals no controlats com ara determinades comorbiditats cardiovasculars presents, sobretot, en pacients d'edat avançada que presenten un risc basal de fractura elevat.



- S'ha observat una associació entre l'exposició a antiagregants i un increment del risc de fractura de fèmur, de forma similar a altres estudis epidemiològics, però no es pot descartar que aquesta associació pugui ser deguda a factors de confusió residuals no controlats com ara determinades comorbiditats cardiovasculars presents, sobretot, en pacients d'edat avançada que presenten un risc basal de fractura elevat.
- En el nostre estudi, l'exposició a corticoides orals s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur semblant al descrit en altres estudis publicats, la qual cosa permet establir la validesa interna de l'estudi.
- En el nostre estudi, l'exposició als corticoides inhalats s'associa a un increment del risc de fractura de fèmur consistent amb publicacions prèvies, la qual cosa dona suport a la validesa interna de l'estudi. No obstant, diferents factors com ara la malaltia respiratòria crònica o la utilització associada de corticoides sistèmics o altres fàrmacs concomitants a aquests tractaments poden actuar com a factor de confusió i, per tant, no podem concloure que aquests fàrmacs actuïn com a factor de risc independent de fractura de fèmur.
- Tot i que els resultats del nostre estudi mostren una associació entre l'exposició a corticoides tòpics i un increment de risc de fractures de fèmur, aquest grup farmacològic inclou una gran varietat de formulacions i vies d'administració que fan difícil interpretar aquest resultat.
- Les limitacions pròpies de la metodologia emprada i, en concret, la font d'informació sobre factors de risc de fractura fa recomanable que les observacions d'aquest estudi siguin corroborades en altres estudis d'investigació per a l'establiment definitiu de relacions de causalitat amb aproximacions metodològiques diferents i emprant altres fonts d'informació sobre exposicions farmacològiques.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001; 285(6): 785-95.
2. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, Rockville, MD; 2004.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006; 17(12): 1726-33.
4. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. Scientific Review. JAMA. 2002; 288: 1889-97.
5. British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fracture. 2007.
6. Walker-Bone K. Recognizing and treating secondary osteoporosis. Nat Rev Rheumatol. 2012; 8(8): 480-92.
7. González López-Valcárcel B, Sosa M. Estimación del riesgo de fractura osteoporótica a los 10 años para la población espanyola. Med Clin (Barc). 2013; 140: 104-9.
8. International Osteoporosis Foundation (IOF). Osteoporosis in Europe: Indicators of progress. 2005.
9. Kanis JA, Melton LJ , Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9(8): 1137-41.
10. National Osteoporosis Foundation (NOF). America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. 2002.
11. Díaz CM, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez CR, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina espanyola. Med Clin (Barc). 2001; 116(3): 86-8.

12. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001; 28: 327-31.
13. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 410-17.
14. Haney EM, Blizotes MM. Male osteoporosis: new insights in an understudied disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(4): 423-8.
15. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone.* 1994; 15(5): 551-5.
16. Cooper C, Melton LJ. 3d. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 1992; 3: 224-9.
17. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone.* 1992; 13 Suppl 2:S1-10.
18. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 221-7.
19. Rapado A. Fractura vertebral. Dins: Díaz Curiel M, editor científico. Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO, 2001. p. 23-33.
20. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1010-8.
21. Cooper C, O'Neill T, Silman A on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The epidemiology of Vertebral fractures. *Bone.* 1993; 14: 589-97.
22. Nogués X, Guerri R, Solé E, Díez-Perez A. Impacto socioeconómico de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012; (supl 3): S8-S11.

23. Naves M, Díaz JB, Gómez C, Altadill A, Rodríguez A, Cannata JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 650-3.
24. Boonen S, Singer AJ. Osteoporosis management: impact of fracture type on cost and quality of life in patients at risk for fracture. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1781-8.
25. Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Alvarez S, et al. ECOSAP. Fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127: 401-4.
26. Tebé C, Del Rio LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di Gregorio S, y col. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit*. 2011; 25(6): 507-12.
27. Kanis, JA, Johnell O. Exceso de morbilidad según el tipo de fractura. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22: 583-8.
28. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003; 32: 468-73.
29. Serra JA, Garrido G, Vidan M, Marañon E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Intern (Madrid)*. 2002; 19(8): 389-95.
30. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby A. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(7): 1237-44.
31. Herrera A, Martinez AA, Fernandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop*. 2006; 30(1): 11-4.
32. Lofman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int*. 2002; 13(1): 18-25.

33. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone*. 2001; 29(5): 413-8.
34. Cordey J, Schneider M, Buhler M. The epidemiology of fractures of the proximal femur. *Injury*. 2000; 31 Suppl 3: C56-C61.
35. Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int*. 1999; 9(1): 29-37.
36. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jonsson PV, et al. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int*. 1999; 9(3): 242-53.
37. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009; 169(21): 1952-60.
38. Libro blanco del envejecimiento activo. Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Junta de Andalucía. Sevilla. 2010.
39. Youm T, Koval KJ, Zuckerman JD. The economic impact of geriatric hip fractures. *Am J Orthop*. 1999; 28: 423-8.
40. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-82.
41. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009; 20(10): 1633-50.
42. Sosa M. Fractura de cadera: la realidad española. En: Díaz Curiel M, editor científico. Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO 2001; 13-23.

43. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: Data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 879-83.
44. Cann CE. Bone densitometry as an adjunct to GnRH agonist therapy. *J Reprod Med.* 1998; 43(3 Suppl): 321-30.
45. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005; 34(4): 1015-30.
46. Gonzalez-Macias J, Olmos JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(Supl2): S5-S17.
47. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1989; 320: 554-8.
48. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21: 115-37.
49. Canalis E. Regulation of bone remodeling. Dins: Murray JF, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (3ª ed.) Philadelphia: Lippincott Raven; 1996. p. 29-34.
50. Fernandez-Tresguerres I, Alobera MA, Del Canto M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea. Parte II: El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: 151-7.
51. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Experimental Gerontology.* 2003; 38: 606-14.
52. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology.* 2001; 142 (12): 5050-5.
53. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423: 337-42.

54. Raisz LG, Roldan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32(1): 15-24.
55. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002; 23(3): 279-302.
56. Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 2359-81.
57. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. A Simple Method for corrective light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporosis subjects. *J Bone Miner Res.* 1986; 1(1): 15-21.
58. Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1982; 4: 1-6.
59. World Health Organization Study Group on Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening and Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series (No. 84), 1994.
60. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312: 1254-9.
61. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ.* 1997; 315: 221-5.
62. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1185-94.
63. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA.* 1990; 263: 665-8.

64. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002; 359: 1929-36.

65. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). (TA160). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.

66. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. EPOS Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2002; 17: 716-24.

67. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2002; 17: 1051-6.

68. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 527-36.

69. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 669-74.

70. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 581-9.

71. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1330-8.

72. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001; 285: 320-3.

73. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: result from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone*. 2003; 33: 505-13.



74. Tabensky A, Duan Y, Edmonds J, Seeman E. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip: insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1101-7.
75. Barthe N, Basse-Cathalinat B, Meunier PJ, Ribot C, Marchandise X, Sabatier JP, et al. Measurement of bone mineral density in mother-daughter pairs for evaluating the family influence on bone mass acquisition: a GRIQ survey. *Osteoporos Int.* 1998; 8: 379-84.
76. Kanis JA, Johanson H, Oden A, Johnell O, De Late C, Eximan JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004; 35: 1029-37.
77. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, 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: 721-39.
78. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporosis Int.* 2002; 13: 624-9.
79. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 469-75.
80. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004; 35: 375-82.
81. Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren PM et al. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring. Evidence Report/Technology Assessment No. 28 AHRQ Publication. January 2001.
82. EPOS Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 716-24.

83. Van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HG, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in post-menopausal women. *QJM*. 2006; 99: 673-82.
84. Anonymous. Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 664-72.
85. National Osteoporosis Foundation. Health Professional's Guide to Rehabilitation of the Patient with Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2003.
86. Gil I, Albareda J, Garrido L, Moreno MJ. La fractura de cadera en atención primaria. *JANO*. 2004; 66(1516): 41-3.
87. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89(5): 295-9.
88. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2010; 123(10): 877-84.
89. Formiga F, Ruiz D, López-Soto A, Duaso E, Chivite D, Pérez-Castejón JM. Circunstancias asociadas a las caídas responsables de fractura de fémur en pacientes ancianos. Diferencias por grupo de edad y género. *Rev Clin Esp*. 2006; 206: 314-8.
90. Moreno-Martínez NR, Ruiz D, Burdoy E, Vazquez G. Incidencia y factores explicativos de las caídas en ancianos que viven en comunidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005; 40(Supl 2): 7-11.
91. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1240-5.
92. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med*. 1998; 339: 875-82.

93. Saunders k, Dun K, Merrill J, Sullivan M, Weisner C, Braden JB et al. Relationship of opioid use and dosage levels to fractures in older chronic pain patients. *J Gen Intern Med.* 2010; 25(4): 310-5.
94. Lynn H, Kwok T. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone.* 2006; 38: 584-8.
95. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with betablockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens.* 2006; 24(3): 581-9.
96. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of betablockers and risk of fractures. *JAMA.* 2004; 292: 1326-32.
97. Moro MJ. Fàrmacos que afectan el metabolismo del hueso. *REEMO.* 2001; 10: 56-64.
98. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1897-9.
99. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone.* 2010; 47(2): 169-80.
100. Compston JE. Bisphosphonates and atypical femoral fractures: A time for reflection. *Maturitas.* 2010; 65(1): 3-4.
101. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999; 140(10): 4382-9.
102. Bonadonna S, Burattin A, Nuzzco M, Bugari G, Rosei E, Valle D et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 199-205.

103. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79: 129-37.
104. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian J. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1319-28.
105. Mazziotti G, Justina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 265-76.
106. Henneicke H, Gasparini S, Brennan-Speranza T, Zhou H, Seibel M. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25(4): 197-211.
107. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011; 365: 62-70.
108. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An Update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(5): 1019-30.
109. Aguado MP. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿qué hay de nuevo?. *Reumatol Clin.* 2007; 3( Supl 1): 3-8.
110. Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2010; 8: 15-26.
111. Davidge CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(4): 338-43.
112. Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77(8): 529-36.
113. Gornowicz G, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decreases beta-1 integrin levels. *Endocrinology.* 1995; 136: 598-608.

114. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27: 235-53.

115. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(1): 202-11.

116. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1253-63.

117. Van Staa T, Laan R, Barton I, Cohen S, Reid D, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3224-9.

118. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 777-87.

119. Steinbuch M, Youket T, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 323-8.

120. McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, Dale J, Deloria M, Blackwelder W, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomised, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2222-6.

121. Van Staa TP1, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(12): 1383-9.

122. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, Tanaka T, Sueishi M et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1671-7.

123. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (6): 993-1000.

124. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with different types of oral corticosteroids and effect of termination of corticosteroids on the risk of fractures. *Calcif Tissue Int.* 2008; 82: 249-57.

125 Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(11): 1515-26.

126. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41(3): 595-611.

127. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax.* 2001; 56: 272-8.

128. Olmos JM. Osteoporosis esteroidea. En: Riancho JA, González J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: MSD; 2004. p. 261-6.

129. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ.* 1996; 313: 344-6.

130. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(1): 32-6.

131. Hu L, Lind T, Sundqvist A, Jacobson A, Melhus H. Retinoic acid increases proliferation of human osteoclast progenitors and inhibits RANKL-stimulated osteoclast differentiation by suppressing RANK. *PLoS One.* 2010; 11: 5-10.

132. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 770-8.

133. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long-term tretinate therapy. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 1263-7.

134. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994; 130: 350-6.

135. Zaidi M, Davies TF, Zallone A, Blair HC, Iqbal J, Moonga SS et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. *Curr Osteoporos Rep.* 2009; 7(2): 47-52.

136. Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2010; 46(3): 747-51.

137. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt KL. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001; 134(7): 561-8.

138. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(12): 4278-89.

139. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol.* 2008; 15(Suppl 1): S30-40.

140. Ghazi M, Roux C: Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23(6): 805-11.

141. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilbum LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in

postmenopausal women in early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 119-27.

142. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005; 365: 60-2.

143. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol.* 2008; 15(Suppl 1): S30-40.

144. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12): 6410-7.

145. Weistein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 1003-9.

146. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor, Orwoll ES. Osteoporotic fractures in men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology.* 2008; 71(10): 723-30.

147. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71(Suppl2): S42-8.

148. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk metaanalysis. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112: 277-86.

149. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. Case-control study among patients with epilepsy. *Neurology.* 2006; 66: 1318-24.



150. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 1265-70.
151. Price PA, Williamson MK. Effects of warfarin on bone. *J Biol Chem.* 1981; 256(24): 12754-9.
152. Menon RK, Gill DS, Thomas M, Kernoff PBA, Dandona P. Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 59-61.
153. Sosa M. Anticoagulación oral y hueso. *Rev Esp Enf Óseas.* 1997; 6: 37-8.
154. Fiore C, Tamburino C, Foti R, Grimaldi D. Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant. *South Med J.* 1990; 83: 538-42.
155. Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Wetster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM.* 1995; 88: 635-40.
156. Piro LD, Whyte MP, Murphy WA, Birge SJ. Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 470-3.
157. Rosen HN, Maitland LA, Suttie JW, Manning WJ, Glynn RJ, Greenspan SL. Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med.* 1993; 94: 62-8.
158. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 829-35.
159. Sosa M, Cabrera C, Domínguez C, Castro R, Travesí I, Martín M, et al. La anticoagulación no produce pérdida de masa ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 1998; 7: 51-5.
160. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, Melton LJ 3rd. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1750-56.

161. Sun L, Blair HC, Peng Y, Zaidi N, Adebajo OA, Wu XB, et al. Calcineurin regulates bone formation by the osteoblast. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(47): 17130-5.
162. Sessa A, Esposito A, Lavicoli GD, Lettieri E, Dente G, Costa C et al. Immunosuppressive agents and bone disease in renal transplant patients with hypercalcemia. *Transplant Proc*. 2010; 42(4): 1148-55.
163. Uceda Montañes J. Artritis reumatoide y osteoporosis. *Rev Esp Enf Óseas*. 2000; 9: 70-77.
164. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soerbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol*. 1996; 132(2): 184-7.
165. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, Taylor BC, Ensrud KE. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(5): 855-62.
166. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168(7): 735-40.
167. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005; 118: 778-81.
168. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296: 2947-53.
169. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonist, and other antiacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006; 79: 76-83.

170. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors an risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ*. 2008; 179: 319-26.
171. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int*. 2009; 84(1): 13-9.
172. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev*. 2008; 66: 103-8.
173. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 2510-9.
174. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, Caseria DM, O'Brien KO, Proctor DD, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals:a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 2205-11.
175. Targownik LE. Another bad break for proton pump inhibitors?. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(9): 478-80.
176. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas*. 2009; 64(1): 9-13.
177. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibidors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011; 124(6): 519-26.
178. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9: 162-7.
179. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 422-8.

180. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker L, Samelson ES, Broe KE et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2042-9.
181. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: the Hordaland Homocysteine Study. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 747-56.
182. Saito M. Elevated plasma concentration of homocysteine, low level of vitamin B6, pyridoxal, and vitamin D insufficiency in patients with hip fracture: a possible explanation for detrimental cross-link pattern in bone collagen. *Clin Calcium.* 2006; 16: 1974-84.
183. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992; 6: 399-406.
184. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30: 29-33.
185. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R y Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012; 5(4): 219-32.
186. Martí-Cabrera M, Martí-Masanet M, Esplugues JV. ¿Es real el riesgo de osteoporosis y riesgo de fracturas con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones? *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34(4): 271-7.
187. Yang YX. Proton pump inhibitor therapy and osteoporosis. *Curr Drug Saf.* 2008; 3(3): 204-9.
188. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>,(K<sup>+</sup>)-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993; 53: 21-5.
189. Yuan FL, Li X, Lu WG, Li CW, Li JP, Wang Y. The vacuolar ATPase in bone cells: a potential therapeutic target in osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2010; 37: 3561-6.

190. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*. 2010; 138(3): 896-904.

191. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 951-9.

192. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int*. 2008; 83: 251-9.

193. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonist are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010; 139: 93-101.

194. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e372.

195. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 765-71.

196. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. U.S. Department of Health and Human Services, 5/25/2010. [Consultat el 5 de setembre de 2015] Disponible a:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>.

197. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Abn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a metaanalysis of observational studies *Ann Fam Med*. 2011; 9: 257-67.

198. Ngamruengphong S, Leontiadis G, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1209-18.
199. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011; 48(4): 768-76.
200. Reyes C, Formiga F, Coderch M, Hoyo J, Ferriz G, Casanovas J, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone*. 2013; 52: 557-61.
201. Cea Soriano L, Ruigómez A, Johansson S, García Rodríguez LA. Study of the association between hip fracture and acid-suppressive drug use in a UK primary care setting. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 570-81.
202. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 1161-8.
203. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *Journal of bone and Mineral Research*. 2014; 29(11): 2489-97.
204. Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women: the WHILA study. *Maturitas*. 2014; 78: 310-5.
205. Cai D, Feng W, Jiang Q. Acid-suppressive medications and risk of fracture: an update meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(6): 8893-904.
206. Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2011; 22(3): 903-10.

207. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, Adshead S, Lampard A, Mantalaris A, Tsiridis E. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry*. 2012; 27(3): 156-69.
208. Battaglini R, Fu J, Spate U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1420-31.
209. Bliziotis MM, Eshleman A, Zhang X, Wiren K. Neurotransmitter action in osteoblast: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*. 2001; 29: 477-86.
210. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009; 180: 32-9.
211. Ziere G, Dieleman JP, Van der Cammen TJ, Stricker BH. Association between SSRI use and fractures and the effect of confounding by indication. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 2369-70.
212. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC, van Staa TP, Leufkens HG, de Vries F. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone*. 2010; 47(3): 604-9.
213. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Josep L, Whitson HE, Prior JC, Gotzman D for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007; 167(2): 188-94.
214. Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW. Depression: a major, unrecognised risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab*. 2001; 12(5): 198-203.
215. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 732-6.
216. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int*. 2008; 19(1): 1-12.

217. Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 632-8.
218. Chen F, Hahn TJ, Weintraub NT. Do SSRIs play a role in decreasing bone mineral density? *JAMDA.* 2012; 13(5): 413-7.
219. Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(1): 77-84.
220. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet.* 1998; 351(9112): 1303-7.
221. Van den Brand MW, Pouwels S, Samson MM, van Staa TP, Thio B, Cooper C et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int.* 2009; 20(10): 1705-13. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2009; 20(10): 1715.
222. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011; 343:d4551 doi:10.1136/bmj.d4551.
223. Haney EM, Warden SJ, Bliziotis MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone Health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone.* 2010; 46: 13-7.
224. Ginzburg R, Rosero E. Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 98-103.
225. Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E et al, for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1246-51.



226. Wu Q, Bencaz AF, Hents JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 365-75.

227. Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2013; 15: 784-91.

228. Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3276-8.

229. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355(23): 2427-4.

230. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1279-89.

231. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1395-402.

232. Monami M, Cresci B, Comobini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 199-203.

233. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: A self-controlled case series study. *PLoS Med.* 2009; 6(9): 1-8.

234. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 2556-61.

235. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Meter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf.* 2009; 32: 775-8.

236. Franceschetti P, Bondanelli M, Caruso G, Ambrosio MR, Lorusso V, Zatelli MC et al. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone.* 2013; 56(2): 426-31.

237. Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med.* 2012; 172(12): 930-6.

238. Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2(6): 538-43.

239. Erviti J. Problemas óseos asociados al uso de bifosfonatos: ¿evitan o producen fracturas?. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* 2009; 17: 66-84.

240. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med.* 2009; 360: 53-62.

241. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1294-301.

242. Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Ageing.* 2009; 38: 625-6.

243. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J.* 2007; 13: 485-9.

244. Goddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics.* 2009; 32: 607. doi:10.3928/01477447-20090624-27.

245. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?. *Injury*. 2008; 39: 224-31.
246. Lee P, Van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: 590-7.
247. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*. 2008; 22(5): 346-50.
248. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Case reports: two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1921-6.
249. Visekruna M, Wilson D, Mckiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2948-52.
250. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(6): 1095-102.
251. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 1353-62.
252. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palemo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med*. 2010; 362(19): 1761-71.
253. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2009; 24(6): 1132-4.
254. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011; 364(18): 1728-37.

255. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011; 305: 783-9.

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

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

258. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(11): 2267-94.

259. Vazquez M, Lopez-Garcia A, Isasi C, Aguado P. Fractura osteoporótica: valoración del riesgo en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(11): 418-23.

260. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*. 2003; 14: 19-26.

261. Diaz-Perez A, Gonzalez Macias J, Marin F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A et al. For the ECOSAP study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 629-39.

262. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1172-80.

263. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE J et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995; 332: 767-73.

264. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/02.

265. WHO Fracture Risk Assessment Tool. The FRAX algorithm. [Consultat el 14 de novembre de 2015]. Disponible a: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.

266. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield.

267. Tebé C, Espallargues M, Estrada MD, Kotzeva A, del Río LM, Di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut;2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/01.

268. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström. *Basic Epidemiology*, 2nd ed. World Health Organization. Geneva 2006.

269. Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica. Comunicación en ciencias de la salud*, división de Biomedical Systems Group SA. Barcelona 2001.

270. Glynn JR. A question of attribution. *Lancet*. 1993; 342: 530-2.

271. Salleras L. La investigación en poblaciones humanas. *Med Clin (Barc)*. 1989; 92: 264-8.

272. Strom BL. Study designs available for Pharmacoepidemiology studies. Textbook of Pharmacoepidemiology. Wiley, USA, 2006: 13-21.

273. Grisso JA. Making comparisons. Lancet. 1993; 342: 157-60.

274. Jick H, García-Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. Lancet. 1998; 352(9142): 1767-70.

275. Kopec JA, Esdaile JM. Bias in case-control studies. A review. J Epidemiol Community Health. 1990; 44: 179-86.

276. Pita Fernández, S. Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; 1995. p. 25-47.

277. Hayden GF, Kramer MS, Horwitz RI. The case-control study. A practical Review for the Clinician. JAMA. 1982; 247: 326-31.

278. Lazcano E, Salazar E, Hernandez M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Rev Salud Pública de Méjico. 2001; 43(2): 135-50.

279. Armitage P, Gerry G. Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Ediciones Doyma; 1992.

280. Porta M, Plasencia A, Sanz F. La calidad de la información clínica: ¿estadísticamente significativo o clínicamente importante?. Med Clin (Barc). 1988; 90: 463-8.

281. Porta M, Moreno V, Sanz F, Carné X, Velilla E. Una cuestion de poder. Med Clin (Barc). 1989; 92: 223-8.

282. Carpenter LM. Is the study worth doing?. Lancet. 1993; 342: 221-3.

283. Cobo E, Buekens P. Necesidad y limitacions del ajuste. Med Clin (Barc). 1990; 95: 702-8.

284. Leon DA. Failed or misleading adjustment for confounding. Lancet. 1993; 342: 451-79.

285. Datta M. You cannot exclude the explanation you have not considered. *Lancet*. 1993; 342: 345-7.
286. Jamrozik KD, English DR. Case-control studies. *Med J Austr*. 1991; 155: 167-72.
287. Bakke Om, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Ediciones Doyma. Barcelona 1994.
288. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations: a review and computes program. *Controlled clinical trials*. 1990; 11: 116-28.
289. Schlesselman: Case-control studies: design, conduct and analyses. New York. Oxford University Press. 1982. p. 144-52.
290. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49(12): 1373-9.
291. Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
292. Movsesyan L, Tankó LB, Christiansen C. Osteoporosis and the menopause. *Cont Clin Gynecol Obstet*. 2002; 2: 13-21.
293. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 710-20.
294. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359: 1841-50.
295. Weisinger JR. Avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis. *VITAE, Acad Biomed Dig*. 2003; 14: 1-7.
296. Masoni A, Morosano M, Pezzotto SM, Tomat F, Bentancus F, Bocanera R et al. Construction of two instruments for the presumptive detection of post-menopausal

women with low spinal bone mass by means of clinical risk factors. *Maturitas*. 2005; 51: 314-24.

297. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 385-97.

298. Hurdup YA, Ekholm O, Hoidrup S, Davidsen M, Obel EB. Risk factors for hip fracture and a possible effect modification by hormone replacement therapy. The Danish nurse cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20: 817-7.

299. Gonzalez-Macías, J, Marin F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Alvarez R et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: 85-9.

300. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2007; 30(4): 835-41.

301. Reyes C, Estrada P, Nogués X, Orozco P, Cooper C, Díez-Pérez A et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2014; 25(6): 1751-8.

302. Soler J, Andrés Blanco A, Andrés Calvo M, Izquierdo E, Sanchez Fernandez A, Perez-Castrillon JL. Prevalencia de fractures vertebrales en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ingresados en un Hospital Universitario. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2012; 4(2): 69-75.

303. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone*. 2011; 48(5): 966-71.

304. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2014; 6(5): 185-202.

305. Callao MP, Aller A, Franco MT. Estudio del paciente anciano polimedcado en un centro de salud urbano. *Atención Farmacéutica*. 2005; 7: 68-72.



306. Zunzunegui MV, Béland F, Recalde JM. La utilización de medicamentos en las personas mayores que residen en su comunidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1997; 32: 109-15.
307. López J, Cerdá R, Fernández C, Requena N, Fernández C, Otero A. Factores asociados al consumo de medicación crónica en personas ancianas. *Med Clin (Barc).* 1997; 108: 572-6.
308. Valderrama E, Rodríguez F, Palacios A, Gabarre P, Pérez del Molino J. Consumo de medicamentos en los ancianos: Resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública.* 1998; 72: 209-19.
309. Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2011; 35(4): 124-8.
310. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing.* 2006; 35(Suppl 2): ii37–ii41.
311. Buatois S, Perret-Guillaume C, Gueguen R, Miget P, Vancon G, Perrin P, et al. A simple clinical scale to stratify risk of recurrent falls in community-dwelling adults aged 65 years and older. *Phys Ther.* 2010; 90(4): 550-60.
312. Freeland KN, Thompson AN, Zhao Y, Leal JE, Mauldin PD, Moran WP. Medication use and associated risk of falling in a geriatric outpatient population. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(9): 1188-92.
313. Hartikainen S, Lonroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(10): 1172-81.
314. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61(2): 218-23.

315. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2015; 187(4): E130-7.

316. Blasco F, Martínez J, Villares P, Jimenez AI. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2005; 29 (6): 152-8.

317. Garrido EM, Garcia-Garrido I, Garcia-López-Duran JC, García Jimenez F, Ortega I, Bueno A. Estudio de pacientes polimedcados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Rev Calid Asist*. 2011; 26(2): 90-6.

318. Iniesta C, Urbieto E, Gascón JJ, Rentero L, Cabello A, García-Molina C. Prescripciones de riesgo asociadas al tratamiento domiciliario del paciente anciano al ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2013; 37(2): 156-60.

319. García-Ortega C, Almenara J, González-Caballero JL, Peralta JL. Morbilidad hospitalaria aguda de las personas mayores de Andalucía. *An Med Interna (Madrid)*. 2005; 22(1): 4-8.

320. Duaso E, Tomas S, Rodriguez Carballeira M, Cuadra L, Llonch M, Ruiz D. Abordaje del anciano en el servicio de urgencias de un hospital de agudos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44(S1): 10-4.

321. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965; 58: 295-300.

322. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1991; 133(7): 635-48.

323. Moayyedi P, Yuan Y, Leontiadis G. Canadian Association of Gastroenterology position statement: hip fracture and proton pump inhibitor therapy- a 2013 update. *Can J Gastroenterol*. 2013; 27(10): 593-5.

324. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2010. Informes, estudios e investigación 2012. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [Consultat el 19 novembre de 2015]. Disponible a:  
<http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/informeAnual2010/informeAnualSNS2010.pdf>.
325. Chiu HF, Huang YW, Chang CC, Yang CY. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(11): 1131-6.
326. Adams A, Black MH, Zhang JL, Shi JM, Jacobsen SJ. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Annals of Epidemiology.* 2014; 24: 286e-90.
327. Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int.* 2011; 22(3): 903-10.
328. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20(12): 1989-98.
329. Ding J, Heller DA, Ahern FM, Brown TV. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Adherence and Fracture Risk in the Elderly. *Calcif Tissue Int.* 2014; 94: 597-607.
330. Jung HK. Is there any association of osteoporosis with proton pump inhibitor use?. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16(3): 335-6.
331. Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its medication of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone.* 2010; 46: 4-12.

332. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1999; 159(5): 484-90.

333. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, Bowman PJ, Bauer DC, Schwartz A et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. Arch Intern Med. 2003; 163 (8): 949-57.

334. Mussolina ME. Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. Public Health Rep. 2005; 120: 71-5.

335. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2013; 24: 121-37.

336. Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28: 384-91.

337. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescripiome to fractures in men—a national analysis of prescription history and fracture risk. Osteoporos Int. 2009; 20: 585-97.

338. Vestergaard P, Prieto-alhambra D, Javaid MK, Cooper C. Fractures in users of antidepressants and anxiolytics and sedatives Effects of age and dose. Osteoporos Int. 2013; 24(2): 671-80.

339. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. J Bone Miner Res. 2007; 22: 211-9.

340. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28: 411-7.

341. Spangler L, Scholes D, Brunner RL, Robbins J, Reed SD, Newton KM et al. Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women. *J Gen Intern Med.* 2008; 23: 567-74.

342. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H, Solomon DH . Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 880-7.

343. Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Age Ageing.* 2013; 42(4): 514-20.

344. French DD, Campbell R, Spehar A, Cunningham F, Foulis P. Outpatient medications and hip fractures in the US: a national veterans study. *Drugs Aging.* 2005; 22: 877-85.

345. Antidepressants: risk of fractures. *Drug Safety Update.* 2010; 3(10): 3.

346. Eom CH, Hyun-Ki L, Sungmin Y, Sang P, Kyung-Hwan Ch. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone Mineral Research.* 2012; 27(5): 1186-95.

347. Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JS, Khong TP, Klungel OH, Robinson NJ, de Vries F. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 847-55.

348. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005; 48: 1292-9.

349. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1194-202.

350. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (8): 820-5.

351. Bazelier M, De Vries F, Vestergaard P, Herings, Gallagher A, Leufkens H, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: an individual patient data meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2013; 4(11): 1-9.

352. Nota informativa de la AEMPS sobre rosiglitazona: suspensió de comercialització. Alerta Agencia Española del Medicament ref 2010/12 de 23 setembre de 2010.

[Consultat el 20 de novembre de 2015]. Disponible a:

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-12\\_rosiglitazona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm).

353. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010; 21: 325-43.

354. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1189-99.

355. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006; 355(19): 2048-50.

356. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 754-62.

357. Aspray TJ, Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas*. 2012; 71(1): 76-8.

358. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89: 349-5.

359. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2009; 80(4): 413-5.

360. Isaacs JD, Shidiak L, Harris JA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 3384-92.

361. Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 993-1001.

362. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5258-65.

363. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(3): 553-60.

364. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(9): 619-30.

365. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(1): 1-23.

366. Lee S, Yin RV, Hirpara H, Lee NC, Lee A, Llanos S et al. Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use. *Fam Pract.* 2015; 32(3): 276-81.

367. Abrahamsen B, Einhorn TA. Beyond a reasonable doubt? Bisphosphonates and atypical femur fractures. *Bone.* 2012; 50: 1196-200.

368. Seraphim A, Al-Hadithy N, Mordecai SC, Al-Nammari S. Do bisphosphonates cause femoral insufficiency fractures? *J Orthop Traumatol.* 2012; 13(4): 171-7.

369. Pazianas M, Kim SM, Yuen T, Sun L, Epstein S, Zaidi M. Questioning the association between bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Ann NY Acad Sci.* 2015; 1335: 1-9.

370. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls. *Ann Intern Med.* 1993; 118(9): 666-73.

371. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham study. *JAMA.* 1991; 265(3): 370-3.

372. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help? *J Bone Miner Res.* 1995; 10(1): 106-11.

373. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 1991; 115(1): 1-6.

374. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 163-70.

375. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, Robbins J, Larson SC, Thomas A et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2009; 169(2): 132-40.

376. Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 1561-7.

377. Arampatzis S, Gaetcke LM, Funk GC, Schwarz C, Mohaupt M, Zimmermann H, et al. Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas.* 2013; 75(1): 81-6.

378. Van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16.294 patients. *Circulation.* 2008; 118(19): 1946-52.



379. De Vries F, Pouwels S, Bracke M, Leufkens H, Cooper C, Lammers JW, van Staa TP. Use of beta-2 agonists and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007; 16: 612-9.
380. De Vries F, van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lamers JW. Severity of obstructive airways disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J*. 2005; 25: 870-84.
381. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest*. 1993; 91(4): 1769-74.
382. Lian JB, Gundberg CM. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical Applications. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 226: 267-91.
383. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993; 8(10): 1241-5.
384. Bittensky L, Hart JP, Catterall A, Hodges SJ, Pilkington MJ, Chaven J. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg*. 1988; 70(4): 663-4.
385. Woo C, Chang L, Ewing S, Bauer D. Osteoporotic fractures in men study group. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 1171-6.
386. Vestergaard P, Steinberg T, Schwarz P, Jørgensen N. Use of the oral platelet inhibitors dipyridamole and acetylsalicylic acid is associated with increased risk of fracture. *Int J Cardiol*. 2012; 160(1): 36-40.
387. Jørgensen NR, Grove EL, Schwarz P, Vestergaard P. Clopidogrel and the risk of osteoporotic fractures: a nationwide cohort study. *J intern Med*. 2012; 272(4): 385-93.
388. Van Staa TP, Abenheim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG, The use of a large pharmacoepidemiological database to study exposure to oral corticosteroids and risk of

fractures: validation of study population and results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000; 5(9): 359-66.

389. Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13: 326-32.

390. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol.* 2009; 201(3): 309-20.

391. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clin Sci (Lond).* 2004; 107(2): 111-23.

392. Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest.* 2002; 122: 1949-55.

393. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128(4): 2099-107.

394. Díez-Manglano J, López-García F, Barquero J, Galofré N, Montero L, Almagro P, Soriano JB. Riesgo de fractura osteoporótica y de caídas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Clin Esp.* 2011; 211(9): 443-9.

395. Soucy E, Bellamy N, Adachi JD, Pope JE, Flynn J, Sutton E, et al. A Canadian survey on the management of corticosteroid induced osteoporosis by rheumatologists. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1506-12.

396. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 1982-90.

397. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Description of oral glucocorticoid prescriptions in general population. *Rev Med Intern.* 2011; 32(10): 594-9.

398. Mudano A, Allison J, Hill J, Rothermel T, Saag K. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1298-305.

399. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 893-9.
400. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 581-8.
401. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture. A population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1392-7.
402. Lau E, Mandani M, Tu K. Inhaled or systemic corticosteroids and the risk of hospitalization for hip fracture among elderly women. *Am J Med.* 2003; 114: 142-5.
403. Vestergaard P, Renjmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest.* 2007; 132: 1599-607.
404. De Vries F, Pouwels S, Lammers JW, Leufkens HG, Braccke M, Cooper C, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med.* 2007; 261(2): 170-7.
405. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1451-8.
406. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med.* 2005; 257(4): 374-84.
407. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh ZS; Takkouche B, Fitzgerald JM. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Drug Safety* 2008; 31(5): 409-14.

408. Loke Y, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011; 66: 699-708.
409. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006; 79(3): 129-37.
410. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 83-8.
411. Vestergaard P. Skeletal effects of systemic and topical corticosteroids. *Curr Drug Saf*. 2008; 3(3): 190-3.
412. Breslow NE. Case-Control studies. In: Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of Epidemiology*. Berlin: Springer. 2005, pp. 287-319.
413. Gamble JM. An introduction to the fundamentals of cohort and case-control studies. *Can J Hosp Pharm*. 2014; 67(5): 366-72.
414. Harpe S. Using secondary data sources for pharmacoepidemiology and outcomes research. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(2): 138-53.
415. Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bulletin*. 1946; 2(3): 47-53.

## ANNEXOS

### *Annex I: Índex de taules i figures*

Figura 1. Distribució mundial de les fractures per fragilitat per edat (en milers/any) .....	17
Figura 2. Taxa d'incidència de fractures per 1000 dones/any .....	18
Figura 3. Valoració internacional de la probabilitat de fractura de fèmur .....	19
Figura 4. Variabilitat en la incidència de fractura de maluc a Espanya en majors de 64 anys. Incidència ajustada/100 000 habitants/any.....	20
Figura 5. Morbiditat associada a les fractures en funció de l'edat.....	22
Figura 6. Fases del remodelat ossi en la superfície de l'os trabecular.....	25
Figura 7. Regulació de l'osteoclastogènesi pel sistema RANKL/RANK.....	26
Figura 8. Canvis estructurals com a conseqüència de la pèrdua d'os esponjós.....	28
Figura 9. Patogènesi de les fractures relacionades amb l'osteoporosi.....	29
Taula 1. Situacions, malalties i medicaments que causen l'osteoporosi i les fractures o contribueixen a elles .....	31
Taula 2. Increment del risc relatiu (interval de confiança del 95 %) ajustat a l'edat en dones per a cada descens de 1 desviació estàndard de la densitat mineral òssia per sota del valor mig per a l'edat.....	33
Taula 3. Sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i risc poblacional atribuïble per al punt de tall densitomètric de 1 desviació estàndard per sota de la mitjana ajustada a l'edat, per a tres incidències diferents de fractura de fèmur al llarg de la vida.....	33
Taula 4. Factors de risc de caigudes .....	37
Taula 5. Fàrmacs associats a fractures òssies.....	38
Taula 6. Mecanismes d'osteoporosi induïda per medicaments in vivo .....	42
Figura 10. Efectes directes dels glucocorticoides en les cèl·lules òssies.....	43
Figura 11. Vies que relacionen la depressió amb la densitat mineral òssia baixa i les fractures.....	59
Taula 7. Risc relatiu per a fractura de maluc associat als factors de risc clínics ajustat per edat, amb o sense ajustar pels valors de densitat mineral òssia .....	68
Taula 8. Factors clínics de risc inclosos en el model d'avaluació de risc de fractura FRAX® .....	71
Taula 9. Tipus d'estudis utilitzats en la identificació de factors de risc .....	73
Taula 10. Estudis de casos i controls: tipus de controls segons els seu origen.....	77
Figura 12. Càlcul d' <i>odds ratio</i> (OR).....	79
Figura 13. Representació gràfica de l' <i>odds ratio</i> i els seus intervals de confiança.....	80
Figura 14. Càlcul de riscos relatius (RR).....	83
Taula 11. Associacions mínimes detectables amb una mida de la mostra de 140 casos i 2 controls per cas; poder del 80 % i nivell de significació del 5 % .....	96
Taula 12. Codis de les exposicions emprades en l'anàlisi principal.....	98
Taula 13. Codis de les exposicions complementàries estudiades .....	99
Taula 14. Codis de les exposicions emprades com a controls de validesa interna .....	100
Taula 15. Variables secundàries .....	101
Taula 16. Possibles fractures per fragilitat identificades a urgències l'any 2010 .....	103

Figura 15. Selecció de subjectes a la primera fase de l'estudi.....	104
Figura 16. Selecció de subjectes a la segona fase de l'estudi.....	105
Taula 17. Casos: localització de les fractures .....	106
Taula 18. Procedència dels controls.....	106
Taula 19. Diagnòstics dels motius de consulta dels controls (freqüència $\geq 1$ %). .....	107
Taula 20. Descripció de les característiques de la població estudiada .....	108
Taula 21. Característiques de la població segons el gènere.....	108
Taula 22. Població estudiada. Hàbits tòxics .....	109
Taula 23. Característiques de la població estudiada: factors de risc de fractures .....	109
Taula 24. Utilització de medicaments en la població estudiada .....	110
Taula 25. Nombre de pacients exposats almenys a un fàrmac inclòs en la categoria.....	111
Figura 17. Exposició a almenys un fàrmac dins la categoria ATC de primer nivell.....	111
Figura 18. Odds ratios (OR) crues per a exposicions a les categories ATC de primer nivell. ....	112
Taula 26. Dades d'exposició dels grups farmacològics d'interès .....	113
Taula 27. Durada de les exposicions als grups farmacològics d'interès .....	113
Taula 28. Anàlisi del risc de fractures associat a inhibidors de la bomba de protons .....	114
Taula 29. Anàlisi del risc de fractures associat a antiulcerosos no inhibidors de la bomba de protons .....	114
Taula 30. Anàlisi del risc de fractures associat a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina .....	115
Taula 31. Anàlisi del risc de fractures associat a antidepressius no inhibidors de la recaptació de serotonina .....	115
Taula 32. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics orals de tipus glitazona .....	116
Taula 33. Anàlisi del risc de fractures associat a antidiabètics no glitazones .....	116
Taula 34. Anàlisi del risc de fractures associat a bisfosfonats .....	117
Taula 35. Anàlisi del risc de fractures associat a antiosteoporòtics no bisfosfonats.....	117
Taula 36. Exploració de la validesa interna del model: exposició a corticosteroides.....	118
Taula 37. Dades demogràfiques, segona fase .....	119
Taula 38. Dades morfològiques, segona fase .....	120
Taula 39. Hàbits tòxics, segona fase .....	121
Taula 40. Factors de risc de fractures, segona fase .....	121
Taula 41. Riscos de fractures crus associats a factors clínics, segona fase .....	122
Taula 42. Exposició farmacològica, segona fase .....	123
Figura 19. Exposició a un o més fàrmacs, ATC de primer nivell, segona fase .....	124
Taula 42. Odds ratios crues i ajustades, exposicions a ATC de primer nivell, controls ambulatoris .....	125
Figura 20. Odds ratios (OR) crues, ATC de primer nivell, controls hospitalaris.....	126
Figura 21. Odds ratios (OR) crues, ATC de primer nivell, controls ambulatoris. ....	126
Figura 22. Odds ratios (OR) ajustades per dos factors, ATC de primer nivell, controls hospitalaris. ....	127

Figura 23. Odds ratios (OR) ajustades per dos factors, ATC de primer nivell, controls ambulatoris. ....	127
Figura 24. Odds ratios (OR) ajustades per quatre factors, ATC de primer nivell, controls hospitalaris. ....	128
Figura 25. Odds ratios (OR) ajustades per quatre factors, ATC de primer nivell, controls ambulatoris. ....	128
Taula 43. Exposició a fàrmacs, nivell 3 ATC, segona fase .....	129
Taula 44. Riscos crus i ajustats per exposició a fàrmacs, nivell 4 ATC, segona fase. ....	133
Taula 45. Dades d'exposició a antiulcerosos, segona fase. ....	136
Taula 46. Odds ratios crues i ajustades pels fàrmacs antiulcerosos, controls ambulatoris .....	137
Taula 47. Dades d'exposició a antidepressius, segona fase. ....	138
Taula 48. Odds ratios crues i ajustades per als fàrmacs antidepressius, controls ambulatoris ..	139
Taula 49. Odds ratios crues i ajustades per als grups d'antidepressius, controls ambulatoris ...	140
Taula 50. Dades d'exposició a antidiabètics, segona fase .....	141
Taula 51. Odds ratios crues i ajustades per als antidiabètics, controls ambulatoris .....	142
Taula 52. Dades d'exposició a tractaments de l'osteoporosi, segona fase. ....	143
Taula 53. Odds ratios crues i ajustades per als tractaments de l'osteoporosi, controls ambulatoris .....	144
Taula 54. Dades d'exposició a corticosteroides, segona fase. ....	145
Taula 55. Validesa interna: odds ratios crues i ajustades per a fàrmacs corticosteroides sistèmics .....	146
Taula 56. Prevalença d'exposició als grups de fàrmacs estudiats .....	162
Taula 57. Dades d'exposició a inhibidors de la bomba de protons i riscos associats de fractura de maluc en estudis de base poblacional .....	170
Taula 58. Dades d'exposició a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i riscos associats de fractures de maluc en estudis observacionals de base poblacional .....	177
Taula 59. Dades d'exposició a corticoides sistèmics i riscos associats de fractura de maluc en estudis de base poblacional. ....	197
Taula 60. Font de dades dels estudis publicats de fractures per medicaments. ....	205
Taula 61. Tipus d'estudis sobre el risc de fractures per medicament .....	208
Taula 62. Odds ratio detectable amb la mostra de 136 casos i 544 controls, amb un poder del 80 % i un error de tipus I del 5 %, segons la prevalença d'exposició als controls .....	213
Figura 26. Poder de la mostra corresponent a 136 casos i 544 controls per a detectar associacions de risc, amb un nivell de significació del 5 % .....	214
Taula 63. Riscos crus i ajustats per exposició a fàrmacs, nivell 3 ATC, segona fase. ....	264
Taula 64. Dosi-resposta per tercils de durada per als riscos crus i ajustats per exposició a fàrmacs, nivell 5 ATC, segona fase .....	267

## Annex II: Taules addicionals

Taula 63. Riscos crus i ajustats per exposició a fàrmacs, nivell 3 ATC, segona fase

Exposició, ATC3	Controls hospitalaris front a casos OR crues(IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR crues(IC del 95 %)	Controls hospitalaris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)
A01 Estomatològics	0,80 [0,16-4,12] <i>p</i> = 0,790	8,00 [0,73-88,23] <i>p</i> = 0,090	1,11 [0,21-5,86] <i>p</i> = 0,900	10,29 [0,89-118,71] <i>p</i> = 0,062
A02 Antiulcerosos	1,18 [0,76-1,84] <i>p</i> = 0,454	4,03 [2,68-6,06] <i>p</i> ≤ 0,001	1,06 [0,66-1,69] <i>p</i> = 0,820	3,59 [2,10-6,15] <i>p</i> ≤ 0,001
A03 Alteracions funcionals	0,63 [0,30-1,35] <i>p</i> = 0,235	3,19 [1,37-7,42] <i>p</i> = 0,007	0,56 [0,26-1,25] <i>p</i> = 0,158	3,38 [1,15-9,92] <i>p</i> = 0,027
A04 Antiemètics	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,986	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,985	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,987	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,990
A05 Hepatobiliar	0,35 [0,04-3,36] <i>p</i> = 0,360	2,00 [0,18-22,06] <i>p</i> = 0,571	0,38 [0,03-4,11] <i>p</i> = 0,425	2,00 [0,18-22,06] <i>p</i> = 0,571
A06 Laxants	0,73 [0,40-1,35] <i>p</i> = 0,319	1,70 [0,91-3,16] <i>p</i> = 0,095	0,61 [0,31-1,18] <i>p</i> = 0,143	1,72 [0,80-3,72] <i>p</i> = 0,165
A07 Antidiarreïcs	1,43 [0,45-4,50] <i>p</i> = 0,542	5,00 [1,34-18,62] <i>p</i> = 0,016	1,50 [0,45-4,96] <i>p</i> = 0,510	2,01 [0,32-12,61] <i>p</i> = 0,457
A10 Antidiabètics	1,25 [0,77-2,03] <i>p</i> = 0,360	2,47 [1,52-4,02] <i>p</i> ≤ 0,001	1,35 [0,81-2,25] <i>p</i> = 0,244	3,19 [1,71-5,96] <i>p</i> ≤ 0,001
A11 Vitamines	0,12 [0,02-0,95] <i>p</i> = 0,044	0,57 [0,07-4,64] <i>p</i> = 0,601	0,08 [<0,01-0,75] <i>p</i> = 0,027	0,10 [<0,01-10,43] <i>p</i> = 0,332
A12 Suplements minerals	0,67 [0,40-1,15] <i>p</i> = 0,147	2,58 [1,46-4,56] <i>p</i> = 0,001	0,43 [0,24-0,80] <i>p</i> = 0,007	1,30 [0,56-3,04] <i>p</i> = 0,541
A16 Altres productes	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,986	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,985	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,987	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,990
B01 Antitrombòtics	1,60 [1,03-2,49] <i>p</i> = 0,038	4,11 [2,72-6,21] <i>p</i> ≤ 0,001	1,48 [0,93-2,37] <i>p</i> = 0,101	4,55 [2,56-8,09] <i>p</i> ≤ 0,001
B02 Antihemorràgics	0,40 [0,05-3,42] <i>p</i> = 0,403	4,00 [0,25-63,95] <i>p</i> = 0,327	0,18 [0,02-2,24] <i>p</i> = 0,184	0,13 [<0,01-414,32] <i>p</i> = 0,618
B03 Antianèmics	0,74 [0,41-1,35] <i>p</i> = 0,328	3,98 [2,01-7,89] <i>p</i> ≤ 0,001	0,78 [0,42-1,46] <i>p</i> = 0,442	5,95 [2,41-14,68] <i>p</i> ≤ 0,001
B05 Sèrum fisiològic	0,80 [0,16-4,12] <i>p</i> = 0,790	2,67 [0,45-15,96] <i>p</i> = 0,283	0,49 [0,08-2,87] <i>p</i> = 0,431	0,28 [<0,01-11,19] <i>p</i> = 0,496
C01 Teràpia cardíaca	1,21 [0,76-1,91] <i>p</i> = 0,427	3,63 [2,21-5,98] <i>p</i> ≤ 0,001	1,24 [0,76-2,03] <i>p</i> = 0,393	4,62 [2,31-9,21] <i>p</i> ≤ 0,001
C02 Antihipertensius	0,31 [0,07-1,36] <i>p</i> = 0,121	0,80 [0,18-3,65] <i>p</i> = 0,773	0,38 [0,08-1,80] <i>p</i> = 0,224	0,83 [0,11-6,49] <i>p</i> = 0,858
C03 Diürètics	0,53 [0,34-0,81] <i>p</i> = 0,003	1,85 [1,20-2,83] <i>p</i> = 0,005	0,48 [0,31-0,77] <i>p</i> = 0,002	1,47 [0,82-2,64] <i>p</i> = 0,195
C04 Vasodilatadors perifèrics	0,77 [0,27-2,16] <i>p</i> = 0,618	2,88 [0,85-9,75] <i>p</i> = 0,089	0,72 [0,24-2,14] <i>p</i> = 0,560	2,22 [0,41-11,99] <i>p</i> = 0,353
C05 Vasoprotectors	1,11 [0,51-2,41] <i>p</i> = 0,789	2,20 [1,03-4,69] <i>p</i> = 0,042	1,21 [0,53-2,79] <i>p</i> = 0,651	2,03 [0,72-5,73] <i>p</i> = 0,179
C07 Bloquejants beta-adrenèrgics	0,53 [0,28-1,02] <i>p</i> = 0,056	1,10 [0,56-2,18] <i>p</i> = 0,776	0,51 [0,26-1,02] <i>p</i> = 0,058	1,04 [0,43-2,54] <i>p</i> = 0,928
C08 Bloquejants dels canals del calci	0,94 [0,56-1,55] <i>p</i> = 0,797	1,83 [1,13-2,98] <i>p</i> = 0,015	1,00 [0,58-1,72] <i>p</i> = 0,991	1,35 [0,68-2,70] <i>p</i> = 0,396
C09 IECA i ARA-II	0,94 [0,63-1,42] <i>p</i> = 0,783	1,66 [1,13-2,45] <i>p</i> = 0,010	0,96 [0,62-1,47] <i>p</i> = 0,848	1,33 [0,79-2,23] <i>p</i> = 0,288
C10 Hipolipemiants	0,98 [0,62-1,55] <i>p</i> = 0,939	2,07 [1,33-3,24] <i>p</i> = 0,001	1,14 [0,71-1,83] <i>p</i> = 0,600	2,45 [1,37-4,39] <i>p</i> = 0,003
D01 Antifúngics dermatològics	0,76 [0,34-1,72] <i>p</i> = 0,513	3,20 [1,26-8,11] <i>p</i> = 0,014	0,65 [0,27-1,57] <i>p</i> = 0,341	1,58 [0,33-7,49] <i>p</i> = 0,567
D03 Cicatritzants	0,80 [0,16-4,12] <i>p</i> = 0,790	8,00 [0,73-88,23] <i>p</i> = 0,090	0,57 [0,10-3,33] <i>p</i> = 0,537	0,48 [<0,01-45,47] <i>p</i> = 0,751



Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia

Exposició, ATC3	Controls hospitalaris front a casos OR crues(IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR crues(IC del 95 %)	Controls hospitalaris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)
D05 Antipsoriàtics	0,67 [0,07-6,41] $p = 0,725$	1,00 [0,09-11,59] $p = 1,000$	0,64 [0,06-6,89] $p = 0,710$	0,12 [<0,01-12,23] $p = 0,367$
D06 Antibiòtics tòpics	1,27 [0,40-4,10] $p = 0,684$	20,00 [2,34-171,19] $p = 0,006$	1,47 [0,44-4,96] $p = 0,531$	16,03 [1,79-143,28] $p = 0,013$
D07 Corticoides tòpics	0,88 [0,36-2,13] $p = 0,768$	5,60 [1,78-17,64] $p = 0,003$	0,87 [0,34-2,24] $p = 0,771$	7,15 [1,72-29,77] $p = 0,007$
D11 Altres dermatològics	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,985$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,990$
G01 Antiinfecciosos ginecològics	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,988$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,985$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,989$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,990$
G02 Altres productes ginecològics	1,00 [0,09-11,03] $p = 1,000$	4,00 [0,25-63,95] $p = 0,327$	1,00 [0,08-13,33] $p = 1,000$	0,27 [<0,01-85,75] $p = 0,659$
G03 Hormones sexuals	0,29 [0,04-2,32] $p = 0,241$	0,22 [0,03-1,64] $p = 0,138$	0,44 [0,05-3,71] $p = 0,454$	0,37 [0,05-2,87] $p = 0,342$
G04 Preparats urològics	0,72 [0,32-1,63] $p = 0,432$	1,42 [0,64-3,15] $p = 0,383$	0,61 [0,25-1,46] $p = 0,268$	1,15 [0,38-3,50] $p = 0,806$
H01 Hormones hipotàlem-hipofisiàls	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,985$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,987$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,990$
H02 Corticoides sistèmics	0,78 [0,29-2,11] $p = 0,627$	3,43 [1,15-10,20] $p = 0,027$	0,65 [0,23-1,86] $p = 0,424$	3,39 [0,91-12,61] $p = 0,068$
H03 Teràpia tiroïdal	0,56 [0,24-1,32] $p = 0,186$	1,54 [0,67-3,50] $p = 0,307$	0,48 [0,19-1,18] $p = 0,108$	0,87 [0,26-2,91] $p = 0,823$
H04 Hormones pancreàtiques	1,33 [0,22-7,98] $p = 0,753$	2,17 [0,35-13,47] $p = 0,404$	1,96 [0,32-12,11] $p = 0,470$	3,86 [0,56-26,57] $p = 0,170$
H05 Hormones reguladores del calci	0,29 [0,04-2,32] $p = 0,241$	2,00 [0,18-22,06] $p = 0,571$	0,23 [0,03-2,00] $p = 0,182$	0,27 [<0,01-81,94] $p = 0,655$
J01 Antibacterians sistèmics	0,36 [0,17-0,75] $p = 0,006$	18,00 [3,89-83,31] $p = <0,001$	0,26 [0,11-0,58] $p = 0,001$	7,01 [1,15-42,60] $p = 0,034$
J02 Antimicòtics sistèmics	0,67 [0,07-6,41] $p = 0,725$	4,00 [0,25-63,95] $p = 0,327$	1,23 [0,13-12,05] $p = 0,858$	0,27 [<0,01-85,75] $p = 0,659$
J06 Immunoglobulines	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,985$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,985$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,990$
L01 Citostàtics	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,988$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,991$
L02 Teràpia endocrina	0,29 [0,04-2,32] $p = 0,241$	0,67 [0,08-5,54] $p = 0,707$	0,14 [0,01-1,45] $p = 0,099$	1,10 [0,12-9,91] $p = 0,931$
L04 Immunosupressors	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,991$
M01 Antiinflamatoris	1,14 [0,66-1,99] $p = 0,637$	3,54 [2,07-6,05] $p \leq 0,001$	1,07 [0,60-1,92] $p = 0,817$	4,35 [2,10-9,02] $p \leq 0,001$
M02 AINE tòpics	0,78 [0,42-1,44] $p = 0,425$	2,51 [1,30-4,87] $p = 0,006$	0,83 [0,43-1,59] $p = 0,578$	2,15 [0,94-4,95] $p = 0,071$
M03 Miorelaxants	0,80 [0,16-4,12] $p = 0,790$	8,00 [0,73-88,23] $p = 0,090$	0,70 [0,12-3,87] $p = 0,679$	0,33 [<0,01-64,72] $p = 0,681$
M04 Antigotosos	1,35 [0,60-3,06] $p = 0,472$	1,89 [0,87-4,09] $p = 0,109$	1,38 [0,59-3,21] $p = 0,456$	1,52 [0,59-3,95] $p = 0,386$
M05 Antiosteoporòtics	0,97 [0,53-1,77] $p = 0,919$	3,92 [2,01-7,64] $p \leq 0,001$	0,52 [0,26-1,07] $p = 0,075$	1,29 [0,40-4,14] $p = 0,674$
N01 Anestèsics	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,988$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,986$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,989$	<0,01 [<0,01->99,9] $p = 0,991$
N02 Analgèsics	0,68 [0,44-1,03] $p = 0,067$	3,16 [2,11-4,75] $p \leq 0,001$	0,55 [0,35-0,87] $p = 0,010$	2,23 [1,30-3,83] $p = 0,004$
N03 Antiepilèptics	2,42 [1,17-5,03] $p = 0,017$	4,20 [2,05-8,60] $p \leq 0,001$	2,25 [1,04-4,88] $p = 0,040$	3,22 [1,34-7,72] $p = 0,009$

*Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia*

Exposició, ATC3	Controls hospitalaris front a casos OR crues(IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR crues(IC del 95 %)	Controls hospitalaris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)	Controls ambulatoris front a casos OR ajustades* (IC del 95 %)
N04 Antiparkinsonians	1,43 [0,53-3,89] <i>p</i> = 0,482	3,08 [1,10-8,61] <i>p</i> = 0,032	1,14 [0,39-3,30] <i>p</i> = 0,812	4,41 [1,19-16,28] <i>p</i> = 0,026
N05 Psicolèptics	1,11 [0,73-1,70] <i>p</i> = 0,615	2,79 [1,87-4,15] <i>p</i> ≤ 0,001	1,08 [0,69-1,68] <i>p</i> = 0,735	2,06 [1,20-3,51] <i>p</i> = 0,008
N06 Psicoanalèptics	1,79 [1,14-2,80] <i>p</i> = 0,011	4,26 [2,74-6,63] <i>p</i> ≤ 0,001	1,60 [1,00-2,56] <i>p</i> = 0,048	3,15 [1,75-5,68] <i>p</i> ≤ 0,001
N07 Altres SNC	2,13 [0,71-6,43] <i>p</i> = 0,179	2,33 [0,92-5,93] <i>p</i> = 0,075	2,10 [0,64-6,91] <i>p</i> = 0,223	1,63 [0,49-5,39] <i>p</i> = 0,423
P01 Antiprotozoaris	0,67 [0,07-6,41] <i>p</i> = 0,725	2,00 [0,18-22,06] <i>p</i> = 0,571	1,23 [0,13-12,05] <i>p</i> = 0,858	5,35 [0,34-85,04] <i>p</i> = 0,235
R01 Preparats nasals	0,61 [0,18-2,10] <i>p</i> = 0,436	5,33 [1,19-23,83] <i>p</i> = 0,028	0,72 [0,20-2,61] <i>p</i> = 0,622	4,47 [0,89-22,50] <i>p</i> = 0,069
R03 Antiasmàtics	0,50 [0,28-0,87] <i>p</i> = 0,014	2,58 [1,41-4,70] <i>p</i> = 0,002	0,45 [0,24-0,83] <i>p</i> = 0,010	3,25 [1,48-7,10] <i>p</i> = 0,003
R05 Antitussígens	0,59 [0,32-1,10] <i>p</i> = 0,099	20,56 [5,98-70,70] <i>p</i> ≤ 0,001	0,53 [0,27-1,04] <i>p</i> = 0,066	26,64 [4,38-162,08] <i>p</i> ≤ 0,001
R06 Antihistamínics	0,68 [0,26-1,80] <i>p</i> = 0,443	2,67 [0,95-7,49] <i>p</i> = 0,063	0,64 [0,22-1,84] <i>p</i> = 0,406	2,01 [0,58-6,94] <i>p</i> = 0,272
S01 Oftalmològics	0,93 [0,58-1,48] <i>p</i> = 0,750	1,60 [1,02-2,51] <i>p</i> = 0,043	0,85 [0,52-1,39] <i>p</i> = 0,516	1,32 [0,72-2,45] <i>p</i> = 0,371
S02 Otològics	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,986	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,985	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,987	<0,01 [<0,01->99,9] <i>p</i> = 0,990
V03 Proves diagnòstiques	0,25 [0,03-2,44] <i>p</i> = 0,233	2,00 [0,18-22,06] <i>p</i> = 0,571	0,33 [0,03-3,55] <i>p</i> = 0,362	2,00 [0,18-22,06] <i>p</i> = 0,571

*\*Ajustat per edat, sexe, antecedents d'osteoporosi i/o fractura prèvia.*

*AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; ARA-II: antagonistes dels receptors de l'angiotensina II; IC: interval de confiança; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; OR: raons de contraris (odds ratios); p: valor de significació; SNC: sistema nerviós central.*

Taula 64. Dosi-resposta per tercils de durada per als riscos crus i ajustats per exposició a fàrmacs, nivell 5 ATC, segona fase

Efecte	Model cru		Model ajustat per 2 variables		Model ajustat per 4 variables	
	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris
B01A_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,047$	1,00 [1,00-1,00], $p \leq 0,001$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,066$	1,00 [1,00-1,00], $p \leq 0,001$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,032$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,012$
B01A_Dies_N3	1,29 [1,03-1,60], $p = 0,026$	2,06 [1,67-2,54], $p \leq 0,001$	1,24 [0,98-1,57], $p = 0,072$	2,15 [1,61-2,87], $p \leq 0,001$	1,41 [1,06-1,88], $p = 0,017$	1,77 [1,26-2,50], $p = 0,001$
B01AA_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,056$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,001$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,143$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,021$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,114$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,037$
B01AA_Dies_N3 2 front a 1	1,51 [0,79-2,88], $p = 0,216$	2,96 [1,61-5,43], $p \leq 0,001$	1,35 [0,69-2,68], $p = 0,383$	2,68 [1,16-6,18], $p = 0,021$	1,44 [0,71-2,91], $p = 0,317$	2,22 [0,92-5,35], $p = 0,075$
B01AB_Dies	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,388$	2,03 [<0,01->9999,99], $p = 0,981$	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,454$	2,14 [<0,01->9999,99], $p = 0,988$	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,415$	2,14 [<0,01->9999,99], $p = 0,986$
B01AB_Dies_N3 2 front a 1	0,86 [0,22-3,31], $p = 0,823$	>9999,99 [<0,01->9999,99], $p = 0,985$	0,70 [0,16-3,16], $p = 0,645$	>9999,99 [<0,01->9999,99], $p = 0,990$	0,79 [0,17-3,60], $p = 0,760$	>9999,99 [<0,01->9999,99], $p = 0,989$
B01AC_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,520$	1,00 [1,00-1,00], $p \leq 0,001$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,428$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,006$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,333$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,169$
B01AC_Dies_N3 2 front a 1	1,26 [0,80-1,99], $p = 0,314$	2,89 [1,91-4,37], $p \leq 0,001$	1,20 [0,74-1,96], $p = 0,453$	3,62 [2,04-6,43], $p \leq 0,001$	1,31 [0,77-2,23], $p = 0,327$	2,13 [1,10-4,13], $p = 0,025$
B01AD_Dies	0,52 [<0,01->9999,99], $p = 0,990$	0,44 [<0,01->9999,99], $p = 0,985$	0,52 [<0,01->9999,99], $p = 0,987$	0,41 [<0,01->9999,99], $p = 0,990$	0,52 [<0,01->9999,99], $p = 0,987$	0,43 [<0,01->9999,99], $p = 0,990$
B01AD_Dies_N3 2 front a 1	<0,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,988$	<0,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,985$	<0,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,988$	<0,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,990$	<0,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,988$	<0,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,990$
C03A_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,443$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,696$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,466$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,341$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,496$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,199$
C03A_Dies_N3 2 front a 1	0,49 [0,23-1,05], $p = 0,065$	0,73 [0,35-1,53], $p = 0,407$	0,49 [0,22-1,10], $p = 0,083$	0,54 [0,18-1,60], $p = 0,267$	0,50 [0,22-1,12], $p = 0,091$	0,40 [0,13-1,25], $p = 0,116$
C03AA_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,443$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,696$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,466$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,341$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,496$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,199$
C03AA_Dies_N3 2 front a 1	0,49 [0,23-1,05], $p = 0,065$	0,73 [0,35-1,53], $p = 0,407$	0,49 [0,22-1,10], $p = 0,083$	0,54 [0,18-1,60], $p = 0,267$	0,50 [0,22-1,12], $p = 0,091$	0,40 [0,13-1,25], $p = 0,116$
C03B_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,602$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,675$	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,666$	1,00 [0,97-1,03], $p = 0,872$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,647$	1,00 [0,97-1,02], $p = 0,645$
C03B_Dies_N3 2 front a 1	0,67 [0,07-6,41], $p = 0,725$	0,55 [0,07-4,71], $p = 0,589$	0,40 [0,04-4,25], $p = 0,445$	0,18 [<0,01-21,26], $p = 0,482$	0,36 [0,03-3,83], $p = 0,397$	0,16 [<0,01-18,17], $p = 0,448$
C03BA_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,602$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,675$	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,666$	1,00 [0,97-1,03], $p = 0,872$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,647$	1,00 [0,97-1,02], $p = 0,645$

Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia

Efecte	Model cru		Model ajustat per 2 variables		Model ajustat per 4 variables	
	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris
C03BA_Dies_N3 2 front a 1	0,67 [0,07-6,41], $p = 0,725$	0,55 [0,07-4,71], $p = 0,589$	0,40 [0,04-4,25], $p = 0,445$	0,18 [<0,01-21,26], $p = 0,482$	0,36 [0,03-3,83], $p = 0,397$	0,16 [<0,01-18,17], $p = 0,448$
C03C_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,625$	1,00 [1,00-1,00], $p \leq 0,001$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,576$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,074$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,811$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,300$
C03C_Dies_N3 2 front a 1	0,64 [0,39-1,05], $p = 0,080$	3,13 [1,86-5,28], $p \leq 0,001$	0,59 [0,35-1,00], $p = 0,052$	2,81 [1,38-5,73], $p = 0,004$	0,60 [0,34-1,06], $p = 0,079$	1,84 [0,87-3,90], $p = 0,110$
C03CA_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,625$	1,00 [1,00-1,00], $p \leq 0,001$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,576$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,074$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,811$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,300$
C03CA_Dies_N3 2 front a 1	0,64 [0,39-1,05], $p = 0,080$	3,13 [1,86-5,28], $p \leq 0,001$	0,59 [0,35-1,00], $p = 0,052$	2,81 [1,38-5,73], $p = 0,004$	0,60 [0,34-1,06], $p = 0,079$	1,84 [0,87-3,90], $p = 0,110$
C03D_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,306$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,555$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,358$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,845$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,377$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,501$
C03D_Dies_N3 2 front a 1	0,43 [0,12-1,49], $p = 0,183$	4,00 [0,81-19,82], $p = 0,090$	0,42 [0,11-1,59], $p = 0,199$	3,49 [0,56-21,67], $p = 0,179$	0,44 [0,11-1,67], $p = 0,226$	1,24 [0,19-8,28], $p = 0,822$
C03DA_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,306$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,555$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,358$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,845$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,377$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,501$
C03DA_Dies_N3 2 front a 1	0,43 [0,12-1,49], $p = 0,183$	4,00 [0,81-19,82], $p = 0,090$	0,42 [0,11-1,59], $p = 0,199$	3,49 [0,56-21,67], $p = 0,179$	0,44 [0,11-1,67], $p = 0,226$	1,24 [0,19-8,28], $p = 0,822$
C03E_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,523$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,852$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,360$	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,431$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,415$	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,356$
C03E_Dies_N3 2 front a 1	0,80 [0,16-4,12], $p = 0,790$	1,60 [0,31-8,25], $p = 0,574$	0,44 [0,07-2,66], $p = 0,373$	0,16 [<0,01-11,47], $p = 0,405$	0,49 [0,08-2,94], $p = 0,432$	0,11 [<0,01-13,55], $p = 0,364$
C03EA_Dies	1,00 [0,98-1,01], $p = 0,433$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,574$	0,99 [0,98-1,01], $p = 0,304$	0,99 [0,93-1,05], $p = 0,694$	0,99 [0,98-1,01], $p = 0,310$	0,99 [0,92-1,06], $p = 0,739$
C03EA_Dies_N3 2 front a 1	0,40 [0,05-3,42], $p = 0,403$	1,00 [0,11-8,95], $p = 1,000$	0,17 [0,02-1,66], $p = 0,128$	0,07 [<0,01-36,46], $p = 0,406$	0,18 [0,02-1,81], $p = 0,147$	0,06 [<0,01-35,18], $p = 0,385$
C03EB_Dies	1,02 [0,15-6,75], $p = 0,987$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,410$	1,02 [0,17-6,23], $p = 0,985$	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,932$	1,02 [0,17-5,94], $p = 0,985$	1,00 [0,98-1,02], $p = 0,958$
C03EB_Dies_N3 2 front a 1	>9999,99 [<0,01- >9999,99], $p = 0,987$	4,00 [0,25-63,95], $p = 0,327$	>9999,99 [<0,01- >9999,99], $p = 0,985$	2,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,923$	>9999,99 [<0,01- >9999,99], $p = 0,985$	2,01 [<0,01->9999,99], $p = 0,951$
N03A_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,040$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,025$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,115$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,140$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,100$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,220$
N03A_Dies_N3 2 front a 1	2,73 [1,30-5,73], $p = 0,008$	4,51 [2,17-9,38], $p \leq 0,001$	2,44 [1,11-5,34], $p = 0,026$	3,53 [1,44-8,65], $p = 0,006$	2,68 [1,20-6,00], $p = 0,016$	2,67 [1,02-7,01], $p = 0,046$
N03AA_Dies	0,99 [0,52-1,91],		0,99 [0,52-1,91],		0,99 [0,52-1,92],	

Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia

Efecte	Model cru		Model ajustat per 2 variables		Model ajustat per 4 variables	
	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris
	$p = 0,987$		$p = 0,987$		$p = 0,987$	
N03AA_Dies_N3 2 front a 1	<0,01 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,987$		<0,01 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,987$		<0,01 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,987$	
N03AB_Dies	1,12 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,987$	1,12 [ $<0,01-7821,68$ ], $p = 0,980$	1,13 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	1,13 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	1,13 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	1,13 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,986$
N03AB_Dies_N3 2 front a 1	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,987$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,980$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,986$
N03AE_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,442$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,236$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,943$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,871$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,943$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,915$
N03AE_Dies_N3 2 front a 1	1,14 [0,33-3,90], $p = 0,831$	4,00 [1,00-15,99], $p = 0,050$	0,82 [0,22-3,07], $p = 0,769$	1,94 [0,23-16,40], $p = 0,541$	0,91 [0,24-3,46], $p = 0,885$	1,68 [0,18-15,72], $p = 0,648$
N03AF_Dies	1,00 [0,99-1,01], $p = 0,582$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,743$	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,447$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,734$	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,423$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,663$
N03AF_Dies_N3 2 front a 1	4,00 [0,36-44,11], $p = 0,258$	4,00 [0,56-28,40], $p = 0,166$	4,49 [0,39-52,19], $p = 0,230$	2,03 [0,19-21,88], $p = 0,560$	4,52 [0,36-56,60], $p = 0,242$	1,08 [0,09-12,29], $p = 0,954$
N03AG_Dies	1,02 [0,11-9,58], $p = 0,987$	1,02 [0,16-6,36], $p = 0,984$	1,02 [0,11-9,87], $p = 0,987$	1,02 [0,05-19,93], $p = 0,990$	1,02 [0,11-9,23], $p = 0,987$	1,02 [0,05-22,40], $p = 0,991$
N03AG_Dies_N3 2 front a 1	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,986$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,984$	>9999,99 [ $<0,01 \rightarrow 9999,99$ ], $p = 0,985$
N03AX_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,043$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,084$	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,061$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,097$	1,00 [1,00-1,01], $p = 0,057$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,138$
N03AX_Dies_N3 2 front a 1	2,29 [0,83-6,30], $p = 0,110$	2,76 [1,10-6,90], $p = 0,030$	2,24 [0,76-6,63], $p = 0,144$	2,97 [0,95-9,32], $p = 0,062$	2,39 [0,80-7,15], $p = 0,119$	2,30 [0,67-7,92], $p = 0,185$
N06A_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,255$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,004$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,704$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,590$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,550$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,723$
N06A_Dies_N3 2 front a 1	1,63 [1,05-2,52], $p = 0,030$	4,70 [2,95-7,49], $p \leq 0,001$	1,46 [0,92-2,33], $p = 0,108$	3,39 [1,83-6,28], $p \leq 0,001$	1,62 [0,99-2,65], $p = 0,053$	2,53 [1,29-4,97], $p = 0,007$
N06AA_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,129$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,101$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,214$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,187$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,165$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,534$
N06AA_Dies_N3 2 front a 1	2,00 [0,50-8,00], $p = 0,327$	2,08 [0,60-7,19], $p = 0,248$	1,79 [0,43-7,57], $p = 0,426$	2,65 [0,37-19,17], $p = 0,333$	2,14 [0,48-9,55], $p = 0,319$	1,36 [0,20-9,50], $p = 0,755$
N06AB_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,426$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,012$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,918$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,567$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,817$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,981$
N06AB_Dies_N3 2 front a 1	1,49 [0,93-2,40], $p = 0,100$	5,10 [2,97-8,75], $p \leq 0,001$	1,44 [0,87-2,38], $p = 0,153$	4,73 [2,33-9,61], $p \leq 0,001$	1,51 [0,90-2,53], $p = 0,118$	3,76 [1,76-8,01], $p \leq 0,001$

Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia

Efecte	Model cru		Model ajustat per 2 variables		Model ajustat per 4 variables	
	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris
N06AX_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,758	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,178	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,901	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,904	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,760	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,463
N06AX_Dies_N3 2 front a 1	1,22 [0,63-2,38], <i>p</i> = 0,562	3,15 [1,58-6,27], <i>p</i> = 0,001	1,05 [0,51-2,17], <i>p</i> = 0,884	1,31 [0,44-3,95], <i>p</i> = 0,628	1,19 [0,57-2,51], <i>p</i> = 0,644	0,87 [0,28-2,69], <i>p</i> = 0,812
N06B_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,477	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,583	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,589	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,161	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,635	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,240
N06B_Dies_N3 2 front a 1	2,80 [0,89-8,82], <i>p</i> = 0,079	28,00 [3,44-227,58], <i>p</i> = 0,002	2,85 [0,85-9,54], <i>p</i> = 0,090	135,81 [1,70->9999,99], <i>p</i> = 0,028	2,98 [0,86-10,26], <i>p</i> = 0,084	142,32 [3,43-5896,73], <i>p</i> = 0,009
N06BX_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,477	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,583	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,589	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,161	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,635	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,240
N06BX_Dies_N3 2 front a 1	2,80 [0,89-8,82], <i>p</i> = 0,079	28,00 [3,44-227,58], <i>p</i> = 0,002	2,85 [0,85-9,54], <i>p</i> = 0,090	135,81 [1,70->9999,99], <i>p</i> = 0,028	2,98 [0,86-10,26], <i>p</i> = 0,084	142,32 [3,43-5896,73], <i>p</i> = 0,009
N06D_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,069	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,126	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,183	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,833	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,124	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,590
N06D_Dies_N3 2 front a 1	2,93 [1,20-7,15], <i>p</i> = 0,018	2,47 [1,17-5,23], <i>p</i> = 0,018	2,64 [1,03-6,77], <i>p</i> = 0,044	1,69 [0,55-5,17], <i>p</i> = 0,360	3,15 [1,19-8,36], <i>p</i> = 0,021	1,43 [0,44-4,58], <i>p</i> = 0,552
N06DA_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,341	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,547	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,475	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,536	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,409	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,268
N06DA_Dies_N3 2 front a 1	1,77 [0,50-6,24], <i>p</i> = 0,377	1,70 [0,59-4,92], <i>p</i> = 0,330	1,59 [0,42-6,01], <i>p</i> = 0,495	0,60 [0,08-4,64], <i>p</i> = 0,628	1,87 [0,48-7,36], <i>p</i> = 0,369	0,36 [0,04-3,21], <i>p</i> = 0,359
N06DX_Dies	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,043	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,039	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,079	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,182	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,056	1,00 [1,00-1,01], <i>p</i> = 0,239
N06DX_Dies_N3 2 front a 1	4,00 [1,37-11,70], <i>p</i> = 0,011	3,66 [1,46-9,15], <i>p</i> = 0,006	4,30 [1,37-13,48], <i>p</i> = 0,012	3,92 [1,17-13,12], <i>p</i> = 0,026	4,88 [1,53-15,59], <i>p</i> = 0,007	3,60 [1,02-12,67], <i>p</i> = 0,046
R03A_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,042	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,874	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,021	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,915	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,029	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,589
R03A_Dies_N3 2 front a 1	0,45 [0,25-0,82], <i>p</i> = 0,009	2,33 [1,21-4,47], <i>p</i> = 0,011	0,37 [0,19-0,72], <i>p</i> = 0,003	2,34 [0,98-5,60], <i>p</i> = 0,056	0,39 [0,20-0,76], <i>p</i> = 0,006	1,49 [0,59-3,76], <i>p</i> = 0,398
R03AC_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,096	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,301	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,042	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,449	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,054	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,704
R03AC_Dies_N3 2 front a 1	0,43 [0,21-0,86], <i>p</i> = 0,017	3,43 [1,50-7,86], <i>p</i> = 0,003	0,34 [0,16-0,73], <i>p</i> = 0,006	3,72 [1,25-11,01], <i>p</i> = 0,018	0,35 [0,16-0,77], <i>p</i> = 0,009	2,54 [0,80-8,02], <i>p</i> = 0,112
R03AK_Dies	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,098	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,588	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,064	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,474	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,091	1,00 [1,00-1,00], <i>p</i> = 0,345
R03AK_Dies_N3 2 front a 1	0,46 [0,21-1,02], <i>p</i> = 0,098	1,91 [0,81-4,49], <i>p</i> = 0,003	0,39 [0,16-0,91], <i>p</i> = 0,003	1,40 [0,45-4,39], <i>p</i> = 0,056	0,42 [0,17-0,99], <i>p</i> = 0,006	0,82 [0,25-2,69], <i>p</i> = 0,398

Avaluació de la prevalença d'ús de medicaments en pacients que acudeixen a un servei d'urgències d'un hospital amb fractures per fragilitat òssia

Efecte	Model cru		Model ajustat per 2 variables		Model ajustat per 4 variables	
	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris	front a controls hospitalaris	front a controls ambulatoris
1	$p = 0,056$	$p = 0,136$	$p = 0,030$	$p = 0,565$	$p = 0,048$	$p = 0,742$
R03B_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,599$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,108$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,165$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,202$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,213$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,239$
R03B_Dies_N3 2 front a 1	0,51 [0,26-1,02], $p = 0,056$	3,07 [1,41-6,70], $p = 0,005$	0,45 [0,21-0,93], $p = 0,032$	4,34 [1,58-11,93], $p = 0,004$	0,47 [0,22-1,00], $p = 0,049$	3,25 [1,10-9,63], $p = 0,033$
R03BA_Dies	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,108$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,710$	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,089$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,541$	1,00 [0,99-1,00], $p = 0,097$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,863$
R03BA_Dies_N3 2 front a 1	0,19 [0,04-0,82], $p = 0,026$	1,33 [0,27-6,61], $p = 0,725$	0,17 [0,04-0,79], $p = 0,023$	4,37 [0,64-29,76], $p = 0,132$	0,17 [0,04-0,82], $p = 0,026$	2,91 [0,38-22,01], $p = 0,301$
R03BB_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,638$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,012$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,640$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,136$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,777$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,092$
R03BB_Dies_N3 2 front a 1	0,70 [0,35-1,41], $p = 0,317$	4,70 [1,96-11,28], $p \leq 0,001$	0,63 [0,30-1,33], $p = 0,223$	6,13 [2,01-18,67], $p = 0,001$	0,67 [0,31-1,44], $p = 0,308$	4,87 [1,46-16,21], $p = 0,010$
R03C_Dies	1,01 [0,98-1,03], $p = 0,619$	1,01 [0,30-3,39], $p = 0,981$	1,01 [0,98-1,04], $p = 0,634$	1,02 [0,14-7,42], $p = 0,988$	1,01 [0,97-1,04], $p = 0,656$	1,02 [0,16-6,33], $p = 0,987$
R03C_Dies_N3 2 front a 1	4,00 [0,36-44,11], $p = 0,258$	>9999,99 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,982$	8,45 [0,68-104,70], $p = 0,097$	>9999,99 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,988$	10,26 [0,82-127,83], $p = 0,070$	>9999,99 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,987$
R03CC_Dies	1,01 [0,98-1,03], $p = 0,619$	1,01 [0,30-3,39], $p = 0,981$	1,01 [0,98-1,04], $p = 0,634$	1,02 [0,14-7,42], $p = 0,988$	1,01 [0,97-1,04], $p = 0,656$	1,02 [0,16-6,33], $p = 0,987$
R03CC_Dies_N3 2 front a 1	4,00 [0,36-44,11], $p = 0,258$	>9999,99 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,982$	8,45 [0,68-104,70], $p = 0,097$	>9999,99 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,988$	10,26 [0,82-127,83], $p = 0,070$	>9999,99 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,987$
R03D_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,335$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,165$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,871$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,777$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,852$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,748$
R03D_Dies_N3 2 front a 1	1,60 [0,43-5,96], $p = 0,484$	16,00 [1,79-143,15], $p = 0,013$	0,95 [0,22-4,15], $p = 0,950$	4,06 [0,26-63,63], $p = 0,319$	1,03 [0,23-4,55], $p = 0,965$	3,16 [0,19-51,19], $p = 0,419$
R03DA_Dies	0,96 [ $<0,01$ -213,12], $p = 0,987$		0,96 [ $<0,01$ -289,11], $p = 0,988$		0,96 [ $<0,01$ -344,33], $p = 0,989$	
R03DA_Dies_N3 2 front a 1	<0,01 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,987$		<0,01 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,988$		<0,01 [ $<0,01$ ->9999,99], $p = 0,989$	
R03DC_Dies	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,331$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,165$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,832$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,777$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,821$	1,00 [1,00-1,00], $p = 0,748$
R03DC_Dies_N3 2 front a 1	2,00 [0,50-8,00], $p = 0,327$	16,00 [1,79-143,15], $p = 0,013$	1,08 [0,23-5,03], $p = 0,922$	4,06 [0,26-63,63], $p = 0,319$	1,15 [0,25-5,37], $p = 0,858$	3,16 [0,19-51,19], $p = 0,419$

\_Dies: efecte de la durada com a variable continua; \_Dies N3 2 front a 1: tercer front a segon tercil, primer tercil com a referència de risc = 1; p: valor de significació.