

Evaluar la Incidencia de Osteoporosis y la Probabilidad de Fractura en los pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata en el Área de Lugo.

Autor/a: Jonatan Miguel Carrera

Tesis doctoral UDC / Año 2019

Director/a: Francisco Javier De Toro Santos (Codirector) Carlos García Porrúa (Codirector)

Tutor/a: Francisco Javier De Toro Santos

Programa de doctorado en Programa Oficial de Doutoramento en Ciencias da Saúde



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Evaluar la Incidencia de Osteoporosis y la Probabilidad de Fractura en los pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata en el Área de Lugo.

Autor:

Jonatan Miguel Carrera

Directores:

Dr. Francisco Javier de Toro Santos

Dr. Carlos García Porrúa

D. Francisco Javier de Toro Santos, Profesor Titular de Ciencias Morfológicas de la Universidade Da Coruña.

CERTIFICA:

Que D. Jonatan Miguel Carrera ha realizado bajo mi dirección el trabajo “Evaluar la Incidencia de Osteoporosis y la Probabilidad de Fractura en los pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata en el Área de Lugo”.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor.

En A Coruña a 10 de Abril de 2019

Fdo: D. Francisco Javier de Toro Santos

D. Carlos García Porrúa Doctor En Medicina por la Universidade Da Coruña.

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada “Evaluar la Incidencia de Osteoporosis y la Probabilidad de Fractura en los pacientes diagnosticados de Cáncer de Próstata en el Área de Lugo”, presentada por D. Jonatan Miguel Carrera, ha sido realizada bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones necesarias para ser defendida frente al tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

En Lugo a 10 de Abril de 2019

Fdo: D. Carlos García Porrúa

A la vida por haberme permitido llegar hasta aquí.

A mi hija Gadea por ser.

A mi mujer que consigue que sea feliz. “Lo consigues hasta esos días en que navegar en la vida parece luchar contra una tormenta. Entonces te veo y llega la calma. Juntos la singladura tiene sentido”.

A mis padres por haberme guiado en la vida con amor, respeto e inteligencia.

A mi abuela por su generosidad incondicional.

A Carlos, sin su paciencia y sabiduría este trabajo nunca hubiese visto la luz. Sin duda un excelente maestro, pero mucho mejor amigo.

A mi familia, mis amigos, tantos y tan buenos que necesitaría un trabajo como este para poder citar parte.

Este trabajo está dedicado a todos vosotros.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Carlos García Porrúa haber dedicado su valioso tiempo a un inexperto residente de una especialidad que no es la suya. Con su paciencia, rigor y competencia ha conseguido introducirme en el mundo de la investigación clínica. Con el paso de los años, su confianza e ilusión, han sido importantes motivaciones fundamentales para la consecución de esta tesis.

Al Dr. Francisco Javier de Toro Santos, por su disposición para conmigo siempre. Por todas las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo

A D. José Antonio Picallo Sánchez[†] su incondicional colaboración en el reclutamiento de los sujetos de investigación y ayuda para comprender mejor el manejo del paciente urológico.

Al Servicio de Urología del Hospital Universitario Lucus Augusti, cuyos profesionales han facilitado la inclusión y recogida de datos para este trabajo de investigación.

A la fundación FIDIS y todos sus profesionales, con mención especial para D. Andrés Blanco Hortas y Dña. Ana Estany Gestal que han permitido la gestión y análisis epidemiológico necesario para la realización de esta tesis

Y a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que son origen y fin de esta tesis doctoral.

Esta línea de investigación en osteoporosis ha sido presentada en diversos congresos y publicaciones:

- **Jonatan Miguel Carrera**, M.E. Varela Prado, M. Bravo-Pérez, M.I. Bermúdez Souto, B. Basadre Rodríguez, C. García-Porrúa; Características Epidemiológicas y Probabilidad de Fractura de una cohorte de pacientes en tratamiento durante al menos 1 año vistos en el centro de salud de Sarria (Lugo); Reumatol. Clin; 2010. Vol 6; Pag 168. **Anexo A.**
- Sánchez-Parada, A. López-Pardo, **J. Miguel Carrera**, M. Bravo-Pérez, L.I. Ibáñez y C. García-Porrúa; Fractura Femoral Bilateral Espontánea o con Traumatismo de Baja Energía. Reumatol. Clin; 2010. Vol 6; Pag 62. **Anexo B.**
- **Jonatan Miguel Carrera**, María Esther Varela-Prado, Manuel Bravo-Pérez, Carlos García-Porrúa. Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo). Cuadernos de Atención Primaria. Sept 2011. Vol 18, nº2 pag 85-89. **Anexo C.**
- Marta Pacín-Cebral, Laura López Silva, **Jonatan Miguel Carrera**, Silvia Varela Ferreiro, Carlos García-Porrúa. Características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con cáncer de mama y en tratamiento con inhibidores de la aromatasa que durante el periodo 2008-2010 presentaron fractura de cadera. Comunicación Póster presentado en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC). Junio 2012. **Anexo D.**
- Marta Pacín-Cebral, Laura López Silva, **Jonatan Miguel-Carrera**, Silvia Varela Ferreiro, Carlos García-Porrúa. Características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con cáncer de mama y en tratamiento con inhibidores de la aromatasa que durante el periodo 2008-2010 presentaron fractura de cadera. Libro Comunicaciones XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. ISBN: 978-84-15037-21-7. Pax 149. Semfyc ediciones. Barcelona. Junio 2012. **Anexo E.**

- Marta Pacín-Cebral, Laura López-Silva, **Jonatan Miguel-Carrera**, Silvia Varela Ferreiro, Carlos García-Porrúa. Clinical and epidemiological characteristics of women with breast cancer and aromatase inhibitors treatment who presented hip fracture between 2008-2010. *Annals of Rheumatic Diseases*. Vol 72. Supplement 3. Pax 1049. ISSN 0003-4967 (impresa); 1468-2060 (online). Junio 2013. **Anexo F**.
- **Miguel Carrera Jonatan**, García Porrúa Carlos, Picallo Sánchez José Antonio, De Toro Santos Francisco Javier. Prevalencia de osteoporosis, fractura y déficit de vitamina D en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata. XXXIV Congreso de la semFYC (Sociedad española de medicina de familia y comunitaria). ISSN 2339-9333. Junio 2014. **Anexo G**.
- **Miguel-Carrera J**, García-Porrúa C, de Toro Santos FJ, Picallo-Sánchez JA. Prevalencia de osteoporosis, Estimación de la probabilidad de fractura y estudio del metabolismo óseo en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata en el área sanitaria de Lugo. *Aten Primaria*. 2018 Mar;50(3):176-183. **Anexo H**.

Premios de Investigación:

- Primer Premio al mejor póster en el “VIII Premio Dr. Ulises Romero” por el trabajo titulado: “Características epidemiológicas y probabilidad de fractura de una cohorte de pacientes en tratamiento antiosteoporótico durante al menos un año, vistos en el Centro de Salud de Sarria (Lugo)”. Autores: **Jonatan Miguel Carrera**, María Esther Varela Prado, Manuel Bravo Pérez, María Isabel Bermúdez Souto, Bibiana Basadre Rodríguez y Carlos García Porrúa. **Anexo I.**
- Primer Premio en el IV Concurso a la mejor Comunicación en Congreso, otorgado por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la provincia de Lugo al trabajo titulado: “Características epidemiológicas y probabilidad de fractura de una cohorte de pacientes en tratamiento antiosteoporótico durante al menos un año, vistos en el Centro de Salud de Sarria (Lugo)”. Autores: **Jonatan Miguel Carrera**, María Esther Varela Prado, Manuel Bravo Pérez, María Isabel Bermúdez Souto, Bibiana Basadre Rodríguez y Carlos García Porrúa. **Anexo J.**

Este trabajo de investigación ha obtenido dictamen favorable por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica de Galicia con código de registro en dicho comité 2011/403. **Anexo K.**

Este trabajo ha sido ha obtenido la viabilidad por la Comisión de Investigación del Hospital Lucus Augusti en virtud de la Resolución de 8 de febrero de 2012 del Instituto de Salud Carlos III. **Anexo L.**

Abreviaturas

25-OH D: 25-hidroxi vitamina D

ADT: Terapia de deprivación androgénica.

AP: Antecedentes personales.

AVAC (QALY): Año de vida ajustado por calidad de vida.

BMP: proteínas morfogenéticas del hueso.

Ca: Calcio.

Cols: Colaboradores.

CP: Cáncer de próstata.

DE: Desviación estándar.

DMO: Densidad mineral ósea.

DXA: Densitometría radiológica dual o absorciometría dual por Rayos X.

EEUU: Estados Unidos de América.

Et al: Y otros.

FR: Factores de riesgo.

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool.

HULA: Hospital Universitario Lucus Augusti.

IFN- γ : Interferón gamma.

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IL: Interleuquina.

IMC: Índice de masa corporal.

ISCD: International Society for Clinical Densitometry (Sociedad internacional para la densitometría clínica).

ISUP: International Society of Urological Pathology.

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey.

NOF: National Osteoporosis Foundation.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OP: Osteoporosis.

ORAI: Osteoporosis Risk Assessment Instrument (Instrumento de Evaluación de Riesgo de Osteoporosis).

OSIRIS: Osteoporosis Index Risk (Índice de Riesgo de Osteoporosis).

P: Fosfato.

PSA: Antígeno prostático específico.

PTH: Hormona Paratiroidea.

PYR: Personas/año.

RR: Riesgo Relativo.

SCORE: Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation.

SEIOM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

SERGAS: Servicio Galego de Saúde.

SERM: Moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos.

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β .

T-Score (Puntaje-T): Es la diferencia, medida en desviaciones estándar, entre el valor de la densidad mineral ósea del sujeto y la media del máximo pico de la densidad mineral ósea de la población del mismo sexo y raza.

UE: Unión Europea.

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer.

UOC: Ultrasonografía ósea cuantitativa.

Z-Score (Puntaje-Z): Es la diferencia, medida en desviaciones estándar, entre el valor de la densidad mineral ósea del sujeto y la media de la densidad mineral ósea en la población de la misma edad y sexo que el paciente en estudio.

Índice

1. Introducción	7
1.1. Concepto de Osteoporosis.....	7
1.2. Fisiopatología de la Osteoporosis.	10
1.3. Epidemiología de Osteoporosis.....	13
1.4. Factores de Riesgo de Osteoporosis.....	20
1.5. Fracturas Osteoporóticas.....	26
1.5.1. Epidemiología de las Fracturas.....	30
1.5.2. Morbi-mortalidad de las fracturas osteoporóticas.....	33
1.5.3. Coste de las fracturas osteoporóticas.	35
1.6. Diagnóstico de Osteoporosis.....	36
1.7. Indicación de Tratamiento.....	41
1.8. Tratamiento de Osteoporosis.....	43
1.8.1. Tipos de tratamiento.	43
1.9. Osteoporosis en el Varón.	48
1.10. Cáncer de Próstata.	50
1.10.1. Clasificación del Cáncer de Próstata.....	54
1.10.2. Tratamiento del Cáncer de Próstata.	57
1.11. Vitamina D y Cáncer de Próstata.	61
2. Objetivos.....	63
2.1. Objetivos Principales.....	63
2.2. Objetivos Secundarios.....	63
3. Material y Métodos.....	65
3.1. Diseño.....	65
3.2. Ámbito del Estudio.....	66

3.3. Sujetos del estudio.....	68
3.3.1. Selección de Pacientes.....	68
3.3.2. Criterios de Inclusión.....	69
3.3.3. Criterios de Exclusión.....	70
3.4. Comité de Ética e Investigación Clínica.....	71
3.5. Instrumentalización.....	71
3.5.1. Distribución de tareas.....	73
3.5.2. Etapas de desarrollo.....	74
3.6. Definición de Variables.....	76
3.6.1. Herramienta FRAX®.....	76
3.6.2. Densitometría.....	80
3.6.3. Determinaciones de Laboratorio.....	82
3.6.4. Indicaciones de Tratamiento Farmacológico para la Osteoporosis.....	85
3.6.5. Tratamiento antireabsortivo: Denosumab.....	85
3.7. Recogida de datos.....	86
3.7.1. Variables a la inclusión. (0 meses).....	86
3.7.2. Variables segunda visita. (6 meses).....	88
3.7.3. Variables Tercera Visita. (12 meses).....	89
3.7.4. Variables a los 3 y 5 años.....	90
3.8. Análisis Estadístico.....	90
4. Resultados.....	93
4.1. Características Epidemiológicas.....	93
4.2. Fracturas Previas.....	93
4.3. Otros Factores de Riesgo Osteoporosis.....	94
4.4. Vitamina D.....	95
4.5. Pruebas de Laboratorio.....	97
4.6. Densitometría.....	99

4.7.	Herramienta FRAX.....	101
4.8.	Diagnóstico de osteoporosis.....	103
4.9.	Tratamiento.....	106
4.10.	Seguimiento.....	107
4.10.1.	Resultados a los 12 meses.....	107
4.10.2.	Adherencia al tratamiento.....	109
4.10.3.	Pérdidas en los Primeros 12 meses.....	109
4.10.4.	Subgrupo Fracturas a los 12 meses.....	110
4.10.5.	Evolución a los 3 años.....	111
4.10.6.	Evolución a los 5 años.....	112
5.	Discusión.....	115
5.1.	Factores de Riesgo de Osteoporosis.....	115
5.1.1.	Fracturas Previas.....	118
5.2.	Vitamina D.....	119
5.3.	Diagnóstico de Osteoporosis.....	122
5.4.	Seguimiento.....	124
5.4.1.	Cumplimiento Terapéutico.....	126
5.4.2.	Evolución de la Vitamina D plasmática.....	128
5.4.3.	Evolución de la Densidad Mineral Ósea.....	129
5.4.4.	Subgrupo Nuevas Fracturas.....	131
6.	Conclusiones.....	133
7.	Bibliografía.....	135
8.	Anexos.....	171
8.1.	Anexo A.....	171
8.2.	Anexo B.....	172
8.3.	Anexo C.....	173
8.4.	Anexo D.....	174

8.5.	Anexo E.....	175
8.6.	Anexo F.....	176
8.7.	Anexo G.....	179
8.8.	Anexo H.....	180
8.9.	Anexo I.....	181
8.10.	Anexo J.....	182
8.11.	Anexo K.....	183
8.12.	Anexo L.....	185

1. Introducción

1.1. Concepto de Osteoporosis.

Es probable que aún no tengamos una definición totalmente satisfactoria de la osteoporosis (OP). En los años 50 Fuller Albright la definió como: “demasiado poco hueso”, definición manifiestamente obsoleta con los conocimientos actuales, que, sin embargo, abrió el camino para el estudio de la misma (1).

Actualmente la OP se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea (alteraciones cuantitativas) y un deterioro de la microarquitectura ósea (alteraciones cualitativas), que determina un aumento de la fragilidad del hueso y del riesgo de fractura. (2,3). La OP es una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura (4)

Esta definición, tomada por consenso señala los mecanismos etiopatogénicos de la osteoporosis: la masa y la calidad ósea.

La masa ósea, a la que corresponde el 70% de la resistencia del hueso, se estima como densidad mineral ósea (DMO) y se expresa como gramos de mineral por área o volumen. Como la DMO es responsable de gran parte de la resistencia ósea, clásicamente se ha sostenido el diagnóstico de osteoporosis en base a una DMO baja. Así, durante las últimas décadas y en base a la necesidad de conocer la DMO se han desarrollado diferentes métodos para medirla, y aunque a muchos de ellos no se les puede negar sus utilidades, se ha considerado a la densitometría radiológica dual o absorciometría dual por Rayos X (DXA) el patrón oro para el diagnóstico de la osteoporosis (5,6).

Por otra parte, en los últimos años y en parte gracias a esta definición, se ha desarrollado el concepto de “calidad ósea”, que incluiría cualquier factor que condiciona la fragilidad del hueso, independientemente de la cantidad de masa ósea. Los componentes de la calidad ósea, se podrían dividir en estructurales y dependientes del tejido óseo.

Entre los estructurales, los microestructurales (microarquitectura) son los factores más determinantes en la aparición de osteoporosis. Esta alteración en la microarquitectura se caracteriza por el adelgazamiento y menor número de las trabéculas, así como la disminución de conexiones entre ellas. En la calidad ósea, también influyen otros aspectos como el tamaño del hueso, momento de inercia, balanceo... que se engloban dentro de los componentes macroestructurales.

Entre los factores dependientes del tejido óseo, englobados conceptualmente también dentro de la calidad ósea, destacan la mineralización del hueso, el colágeno y las proteínas de la matriz ósea (7,8).

A pesar de esta distinción teórica, no cabe duda de la interdependencia existente entre la pérdida de masa ósea y la microarquitectura. La pérdida de masa ósea conlleva pérdida de hueso cortical y entramado trabecular. También es importante recordar que la disminución de la resistencia ósea no puede ser solamente explicada por la pérdida de masa ósea, ya que en muchas ocasiones esta disminución de la resistencia es desproporcionadamente grande si sólo se tuviese en cuenta la pérdida de DMO (9).

En este contexto, y dado que a nivel clínico no existen técnicas que permitan valorar la calidad del hueso, surge la definición operativa de la osteoporosis. La OMS, efectuó una clasificación basada en la comparación de los valores de la DMO del sujeto respecto a unos puntos de referencia. Para ella se establecieron como puntos de referencia: El T-score o puntaje T y el Z-score o puntaje Z.

Se define T-score como la diferencia entre el valor de la DMO del sujeto y la media del máximo pico de DMO de la población del mismo sexo y raza. En base a ello, la OMS estableció como osteoporosis aquella puntuación con un valor menor o igual a -2,5 desviaciones estándar (DE) del T-Score. La utilización del T-score es aceptada en el estudio de mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años (3,10).

En base al T-Score se clasificó como:

- Normal si DMO del sujeto comparada con T-Score > -1 DE
- Osteopenia si DMO del sujeto comparada con T-Score < -1 y $> -2,5$ DE
- Osteoporosis si DMO del sujeto comparada con T-Score $\leq -2,5$ DE
- Osteoporosis grave si DMO del sujeto comparada con T-Score $\leq -2,5$ DE y fractura osteoporótica.

El Z-Score o Puntaje Z es la diferencia entre el valor de la DMO del sujeto y la media de DMO para los sujetos de la misma edad y sexo. Éste se emplea para el estudio de mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años. En caso de utilizar como referencia la Z-score el punto de corte estaría en $-2,0$ desviaciones estándar (3,10).

A pesar de los grandes avances que ha supuesto la definición conceptual de OMS, en la práctica clínica la medición únicamente de la DMO, puede ser poco útil ya que muchas de las fracturas por fragilidad se producen en pacientes con T-Score $> -2,5$ DE.

En este interés por la mejora de la medición de la estructura del hueso, que suponga riesgo de fractura se ha incorporado un software llamado Trabecular Bone Score (TBS). El TBS permite estratificar el riesgo de fractura en función del hueso trabecular y ha demostrado ser clínicamente útil como herramienta de predicción del riesgo de fractura (11).

Es por todo ello que la National Bone Health Alliance ha propuesto considerar el diagnóstico de OP en (12):

- Mujeres postmenopáusicas y en varones > 50 años con fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO.
- Pacientes con antecedentes de una fractura de bajo impacto, clínica vertebral, de húmero proximal o de pelvis, si se constata un T-score ≤ -1 DE.
- Un riesgo estimado mediante la herramienta FRAX[®] de $\geq 20\%$ para fractura principal (húmero proximal, antebrazo, cadera o fractura vertebral clínica) o un riesgo de $\geq 3\%$ fractura de fémur, todo ello referido a población americana.
- Este Grupo de Trabajo de Diagnóstico Clínico de la Osteoporosis de la National Bone Health Alliance, no ha llegado a un claro consenso con respecto a la fractura de antebrazo distal. La mayoría de los miembros del grupo consideran que deben tenerse en cuenta, las circunstancias de la fractura, la

edad del paciente y el nivel de masa ósea antes de diagnosticar al paciente de OP.

El fin de la definición y clasificación de la OP es identificar a aquellos sujetos susceptibles de padecer fracturas por fragilidad y así poder prevenir tanto dichas fracturas como sus complicaciones, que son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis. Se consideran fracturas por fragilidad, las fracturas de la extremidad proximal del fémur, vértebra, húmero y extremidad distal del radio o fractura de Colles, aunque lo cierto es que se pueden producir en cualquier localización (13).

1.2. Fisiopatología de la Osteoporosis.

A nivel fisiopatológico el hueso es un tejido en constante remodelado, de forma continua y coordinada se produce la resorción y la formación ósea. El remodelado óseo tiene dos funciones; una metabólica, para mantener la disponibilidad de minerales (calcio, fósforo, magnesio) para la homeostasis mineral y otra esquelética, que consiste en remozar el tejido óseo envejecido y sustituirlo por uno nuevo, que se adapte mejor a las necesidades mecánicas y confiera más resistencia a las fracturas. Este proceso, llamado remodelado óseo, es realizado por la unidad básica de remodelado óseo, compuesta por diferentes tipos de células entre las que destacan el osteoclasto y el osteoblasto. El osteoclasto es un macrófago especializado en la resorción ósea y el osteoblasto, es una célula derivada del tejido conectivo que se encarga de la formación de hueso (14,15,16).

Este remodelado óseo renovará, de forma aproximada, un 5% del hueso cortical y un 20 % del trabecular anualmente. Como se puede concluir de ello, aunque el hueso cortical constituye un 75% del total, la actividad metabólica es superior en el hueso trabecular ya que tiene mayor relación superficie/volumen. El remozado óseo afectará por tanto a un 5-10% del hueso total al año (17).

El remodelado óseo está regulado de manera compleja y multifactorial. Así, por ejemplo, son importantes los factores mecánicos, como el ejercicio físico. El ejercicio

físico moderado tiene un efecto positivo sobre la DMO y la inactividad produce una disminución de la DMO. También existen factores hormonales como la paratohormona (PTH), calcitriol [1,25(OH)₂ vitamina D₃], calcitonina, estrógenos y andrógenos. Además de los estímulos físicos y estímulos hormonales, también modulan el remodelado óseo, factores locales como: el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el óxido nítrico, el interferón gamma (IFN-γ), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), la leptina y diversas interleuquinas (IL) (18).

Los efectos de la PTH sobre el tejido óseo son complejos, así niveles continuos elevados de PTH producen un aumento de la resorción ósea, aunque pulsos intermitentes puede tener efectos anabólicos. La PTH produce la transformación de osteocitos en osteoblastos activos y el aumento de la vida media de estos por disminución de la apoptosis. Valga como ejemplo, que la teriparatida u hormona paratiroidea humana recombinante (1-34), está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura (19,20).

La vitamina D, en su forma activa, 1,25(OH)₂ vitamina D₃, es una esencial para la correcta fisiología ósea. Esta hormona, proviene de dos fuentes: la primera es la síntesis cutánea, por acción de los rayos ultravioleta se sintetiza en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, y la segunda es la ingesta dietética, estando presente en alimentos como los pescados grasos (bacalao), huevos y productos lácteos (21,22,23).

La vitamina D es fundamental para mantener la homeostasis del calcio. Un déficit de vitamina D provoca una disminución en la absorción y en las concentraciones plasmáticas del calcio. Este descenso produce un hiperparatiroidismo secundario que contribuye al aumento del recambio y pérdida ósea, afectando por consiguiente a la integridad esquelética, produciendo la osteomalacia. El déficit en la acción intestinal de la Vitamina D se asocia a osteoporosis con predominio a nivel de hueso cortical (24,25).

Los estrógenos son hormonas muy importantes en el metabolismo óseo. Ha sido ampliamente estudiada la pérdida de masa ósea en los primeros años tras la menopausia. Clásicamente se ha considerado la deficiencia estrogénica como la principal causa de pérdida ósea relacionada con la edad en ambos sexos. Pero, además, tanto los estrógenos como la testosterona son reguladores clave del crecimiento y la maduración del esqueleto. Aunque los estrógenos son necesarios para alcanzar el pico de masa ósea en ambos sexos,

la acción adicional de testosterona explica el mayor grosor y de la corteza ósea del esqueleto masculino adulto (26,27).

La osteoporosis se ha relacionado con déficit estrogénico tanto en varones como en mujeres ya que además los estrógenos favorecen la absorción intestinal del calcio, disminuyen la excreción renal del mismo, reducen la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y regulan el metabolismo de la vitamina D (26).

Los andrógenos aumentan la proliferación de osteoblastos e inhiben su apoptosis, con lo que se produce un aumento de su actividad formadora y por lo tanto del tamaño óseo. Además de estimular la formación ósea los andrógenos también son responsables de una ligera inhibición de la resorción ósea. Los andrógenos parecen proteger a los hombres contra la osteoporosis mediante el mantenimiento de la masa del hueso esponjoso y la expansión del hueso cortical (28).

Tanto la pérdida de estrógenos como la de andrógenos aumentan la tasa de remodelación ósea. Este remodelado óseo, que está presente toda la vida, en condiciones normales, presenta una resorción y formación equilibradas. Ello permite mantener el hueso tanto en cantidad como en calidad. Hasta la tercera década el balance óseo es positivo consiguiendo lo que se conoce como pico de masa ósea, alrededor de los 40 años la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoblastos (18,29,30).

La OP se produce a consecuencia de la disfunción de las unidades de recambio óseo. Esta disfunción se caracteriza, de una parte, por producirse un balance formación/destrucción negativo. Este balance negativo es un factor indispensable para el desarrollo de OP. Además, por otro lado, se produce un aumento del número de unidades de remodelación, que como se encuentran en balance negativo, suponen una aceleración de la pérdida de hueso. Además, y de forma especial personas mayores, este aumento de recambio óseo puede ser secundario a un hiperparatiroidismo secundario a déficit de Vitamina D o a una disminución de la función renal (31,32).

Clásicamente, la OP se ha clasificado en OP primaria, aquella en las que no se identifica una enfermedad que la produzca y OP secundaria, aquella OP consecuente o acompañante de otro proceso nosológico (déficit estrogénico, hiperparatiroidismo,

hipertiroidismo, estados hipogonadales, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing ...) (33,34).

La importancia de la OP radica en su elevada prevalencia y en sus consecuencias, las fracturas. Las fracturas por fragilidad u osteoporóticas, a su vez, incidirán negativamente tanto en la morbilidad, como en la mortalidad de los pacientes que las sufren (30,35).

Existen numerosos estudios que han puesto de manifiesto el deterioro de la calidad de vida en pacientes que sufren fracturas por fragilidad. Se ha descrito también un aumento de la mortalidad, sobre todo en los pacientes con fractura de extremidad proximal de fémur, llegando hasta un 30% en el año posterior a la fractura. (36,37,38,39,40,41,42,43,44).

Sin embargo, dado el curso silente de la OP y la ausencia de signos de la enfermedad hasta que se produzca la fractura, el diagnóstico precoz de la OP es difícil. En este sentido, se ha comunicado que más del 90% de los pacientes con fractura por fragilidad no tenían un diagnóstico previo de OP (45).

1.3. Epidemiología de Osteoporosis.

La osteoporosis constituye un problema de salud pública a nivel mundial, representando un problema clínico y socioeconómico de gran impacto. Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y aumentará en importancia con el envejecimiento de la población. La OP, aunque en diferentes grados, afecta a ambos sexos y todas las razas. Se calcula que del 30 al 50% de las mujeres postmenopáusicas padecerán OP a lo largo de su vida. La osteoporosis, aunque menos frecuente, también es común entre los varones, así casi el 20% de los hombres mayores de 50 años tienen osteoporosis en la cadera, la columna vertebral o la muñeca (46,47,48).

La tercera encuesta nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), realizada a una población de Estados Unidos de hombres y mujeres mayores de 50 años, muestra que entre 13-18 % de las mujeres tenían osteoporosis según los criterios densitométricos de

la Organización Mundial de la Salud (OMS) y 37-50 %, tenían osteopenia. En cuanto los hombres un 3.6 % de los hombres tenían osteoporosis y entre 28 a 47 % tenían osteopenia. Además, si estos datos se analizan en función de las recomendaciones de la Guía de la National Osteoporosis Foundation (NOF), basada en la herramienta FRAX, el 20% de los hombres y el 37% de las mujeres eran candidatos potenciales para el tratamiento para prevenir las fracturas (49,50).

Por tanto, aunque la mayoría de los pacientes con OP son mujeres, no se debemos subestimar su incidencia en los hombres (49).

Se estima que casi un 40% en las mujeres blancas y el 13% en los hombres blancos de 50 años de edad en adelante presentarán una fractura por fragilidad (fractura de cadera, columna vertebral o antebrazo distal) (51).

En España se estima que aproximadamente 750.000 varones y entre 1.700.000-2.500.000 mujeres tienen OP asintomática. Diaz Curiel M et al estiman la osteoporosis una prevalencia de OP en la columna lumbar del 0,34% en el grupo de 20 a 44 años; del 4,31% en el grupo de 45 a 49 años, incrementándose al 9,09% en el grupo de 50 a 59 años, al 24,29% en el de 60 a 69 años y al 40,0% en el de 70 a 79 años. Por consiguiente, en este estudio, la prevalencia global de osteoporosis en columna lumbar fue del 11,13% siendo la prevalencia en mujeres mayores de 50 años del 22,8% (52). **Tabla 1.**

En este mismo trabajo, la prevalencia de OP en el cuello de fémur fue del 0,17% en el grupo de 20 a 44 años, incrementándose al 1,3% en el grupo de 50 a 59 años, al 5,71% en el de 60 a 69 años, y al 24,24% en el de 70 a 79 años. Así la prevalencia global de OP en cuello femoral fue del 4,29%, siendo del 9,1% en mujeres mayores de 50 años (52). **Tabla 2.**

Tabla 1. Prevalencia de Osteoporosis y Osteopenia en columna lumbar en población femenina española.

Edad (Años)	L2-L4	Proporción (%)
20-44	Osteopenia	13.08
	Osteoporosis	0.34
	Normal	86.57
45-49	Osteopenia	31.91
	Osteoporosis	4.31
	Normal	63.79
50-59	Osteopenia	41.99
	Osteoporosis	9.09
	Normal	48.92
60-69	Osteopenia	50
	Osteoporosis	24.29
	Normal	25.71
70-80	Osteopenia	39.39
	Osteoporosis	40.00
	Normal	20.61

Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001 Jan 27;116(3):86-8

Tabla 2. Prevalencia de Osteoporosis y Osteopenia en cuello del fémur en población femenina española

Edad (Años)	Cuello de Fémur	Proporción (%)
20-44	Osteopenia	12.56
	Osteoporosis	0.17
	Normal	87.09
45-49	Osteopenia	26.72
	Osteoporosis	0.00
	Normal	73.28
50-59	Osteopenia	38.96
	Osteoporosis	1.30
	Normal	59.74
60-69	Osteopenia	51.43
	Osteoporosis	5.17
	Normal	42.86
70-80	Osteopenia	57.58
	Osteoporosis	24.24
	Normal	18.18

Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001 Jan 27;116(3):86-8

En conjunto en este estudio, el 12,7% de las mujeres entre 20 y 80 años presentan osteoporosis bien en la columna lumbar o en el cuello del fémur, y un 2,68% tiene osteoporosis en ambas localizaciones. Si centramos la atención en las mujeres mayores de 50 años la prevalencia de OP fue del 26% (52).

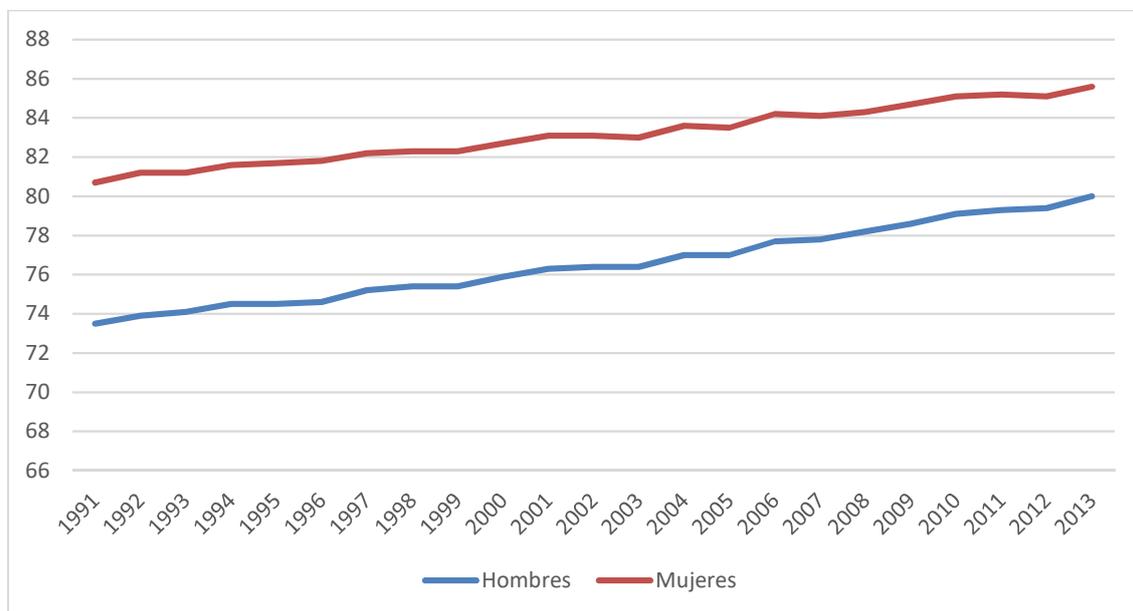
Reyes Balaguer J y Moreno Olmos J, estudian la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En lugar de estimar la DMO con DXA lo hacen mediante ultrasonografía ósea cuantitativa (UOC) de calcáneo. En este trabajo se excluyó, a las mujeres con menopausia iatrogénica o que previamente hubieran recibido calcio, vitamina D, terapia hormonal sustitutiva, moduladores estrogénicos o bifosfonatos. Los resultados mostraron una a prevalencia de la osteoporosis de 50,4%, lo que implicaría una prevalencia todavía mayor que en el estudio de Diaz Curiel M (53).

Otro estudio realizado en 2013 en la Unión Europea (UE), estiman para España una prevalencia de 5,4 % de la población. Un 6.8 % en los varones de más de 50 años y un 22.6 % en las mujeres de más de 50 años. Ello representaría 496.368 varones con OP y 1.952.987 mujeres (54).

A esta elevada prevalencia de la OP se añade el hecho del incremento en la esperanza de vida. Se estima que de 2010 a 2040, la población mundial ≥ 65 años de pasará de unos 506 millones en 2008 a unos 1.300 millones, representando el 14% de la población total del mundo; se proyecta en el año 2050 se duplique el número de personas mayores de 80 comparándolas con los octogenarios a 2010 (55).

En España la esperanza de vida ha pasado entre 1991 y 2013, en los hombres de 73,5 a 80,0 años y la de las mujeres de 80,7 a 85,6 años. Además, se han realizado proyecciones que plantean que esta tendencia continuará, así la esperanza de vida al nacimiento alcanzaría los 84 años en los hombres y los 88 en las mujeres en el año 2029. Ello supone una ganancia respecto a los valores actuales de 4,0 y de 3,0 años respectivamente. Estos valores serían de 90,9 años de esperanza de vida al nacimiento para los hombres en el año 2063 y de 94,3 años para las mujeres (56,57). **Ilustración 1. Tabla 3.**

Ilustración 1. Evolución de la esperanza de vida que en España.



Fuente Instituto Nacional de Estadística. Actualización Mayo 2015.

Se ha puesto de manifiesto que los valores de densidad mineral ósea, estimada con DXA de cuello femoral, fueron mayores en hombres que en mujeres en todas las edades y que descienden significativamente a medida que aumenta la edad. En España este descenso es tiene significación estadística a partir de los 49 años en mujeres y a partir de los 69 años en varones. Por tanto, este envejecimiento progresivo de la población sin duda redundará en un incremento progresivo de la OP en la población (52,58).

Azagra et al cuando estudian la fractura de cadera y comparan dos períodos a lo largo de 14 años (1997-2000 y 2007-2010), evidencian un aumento de la tasa bruta de incidencia de fractura de cadera. En esos 14 años aumentó un promedio de 2.3% al año en hombres y 1.4% en mujeres. Este aumento en la tasa bruta de incidencia de fractura de cadera reflejaría los cambios en la estructura de la población (59).

Tabla 3. Evolución de la Esperanza de vida al nacer. Brecha de Género.

	HOMBRES	MUJERES
1991	73,5	80,7
1992	73,9	81,2
1993	74,1	81,2
1995	74,5	81,7
1996	74,6	81,8
1997	75,2	82,2
1998	75,4	82,3
1999	75,4	82,3
2000	75,9	82,7
2001	76,3	83,1
2002	76,4	83,1
2003	76,4	83,0
2004	77,0	83,6
2005	77,0	83,5
2006	77,7	84,2
2007	77,8	84,1
2008	78,2	84,3
2009	78,6	84,7
2010	79,1	85,1
2011	79,3	85,2
2012	79,4	85,1
2013	80,0	85,6

Fuente: Tablas de mortalidad. INE: Instituto Nacional de Estadística.

1.4. Factores de Riesgo de Osteoporosis.

La OP tiene además un importante coste económico, lo que es muy importante en un sistema sanitario, con recursos limitados, como el español. En 2013, con datos referidos a 2010, se estimó que el coste relacionado con la OP en la Unión Europea representaba 37.000 millones de Euros. De ellos el 66% representaba al tratamiento agudo de la fractura, el 29% el cuidado a largo plazo de las mismas y tan sólo el 5 % iba destinado a la prevención farmacológica (54).

La estrategia fundamental en el manejo de la OP es la prevención de fracturas por fragilidad. En este sentido, es primordial identificar a los sujetos con mayor riesgo de fractura y para ello es muy importante conocer los factores de riesgo (FR) de OP (60,61).

La OP es una enfermedad multifactorial en la que existen tanto factores genéticos como ambientales que contribuyen a su desarrollo. Para el estudio de la OP se ha propuesto la diferenciación entre la OP secundaria y la OP primaria. La OP secundaria es la producida por diversas enfermedades, tratamientos o asociada a ciertos trastornos hereditarios del tejido conectivo mientras que la OP primaria, es aquella en la que no existe una enfermedad subyacente (33).

La OP primaria es el grupo mayoritario y se distinguen a su vez tres variantes: la osteoporosis posmenopáusica, la senil y la llamada idiopática. Las dos primeras clásicamente se han agrupado en el concepto de osteoporosis involutivas. Por otra parte, Riggs y Melton proponían denominar a la osteoporosis postmenopausica osteoporosis tipo I y a la osteoporosis senil osteoporosis tipo II (62,63). **Tabla 4.**

Tabla 4. Principales aspectos de la Osteoporosis tipo I y II.

	Tipo I	Tipo II
Relación	Postmenopausia	Senilidad
Edad	50-70 años	>70 años
Sexo M/V	6/1	2/1
Afectación ósea	Trabecular	Trabecular y Cortical
Velocidad Pérdida	Acelerada	No Acelerada
Localización Fracturas	Vértebra y Antebrazo	Vértebra y Cadera
Niveles PTH	Disminuidos	Aumentados
Absorción de Calcio	Disminuida	Disminuida
Síntesis de 1,25 Vit D	Reducida	Reducida
Etiología	Déficit Estrogénico	Pérdida ósea senil

Clasificación de la Osteoporosis Primaria propuesta por Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. N Engl J Med. 1986 Jun 26;314(26):1676-86

Entre los factores de riesgo de OP es importante destacar la DMO, que es un FR independiente de fractura. Sin embargo, la DMO no es el único factor y en la evaluación del riesgo de fractura se debe incluir otros FR, también importantes, que nos permitirán una mejor aproximación al riesgo de fractura absoluto. Numerosos estudios epidemiológicos han identificado múltiples FR para desarrollar OP (9,64,65,66,67,68).

No obstante, los dos principales factores del desarrollo de fracturas son la edad y la densidad mineral ósea (DMO), tanto es así que las herramientas de predicción de riesgo de fractura cuando incluyen sólo estos dos factores proporcionan una información muy similar a la alcanzada cuando además se incluyen otros factores de riesgo como el consumo de tabaco, alcohol... En el trabajo de Ensrud KE et al, realizado sólo en mujeres, se concluyó que los modelos simples basados en la edad y DMO o edad e historia de fractura previa eran capaces de predecir el riesgo de fractura de cadera o fractura principal a 10 años de manera similar a modelos más complejos como la herramienta FRAX® (69,70).

En las recientes recomendaciones SER sobre la OP de la Sociedad Española de Reumatología clasifica los factores de riesgo clínicos en función de su riesgo relativo (RR). Se consideran factores de riesgo alto los que tiene un $RR \geq 2$ y moderado los que tienen RR entre 1 y 2 (60,61). **Tabla 5.**

Tabla 5. Factores de riesgo clínicos

Riesgo Alto ($RR \geq 2$)	Riesgo Moderado ($RR \geq 1$ y < 2)
Edad mayor de 65 años	Tabaquismo activo
IMC < 20 kg/m ²	Consumo de > 3 UBE/día**
AP de fractura por fragilidad	Menopausia precoz (< 45 años)
Madre con AP de fractura de fémur	Amenorrea Primaria o Secundaria
Toma de Glucocorticoides*	Hipogonadismo en el varón
Más de dos caídas el último año	Enfermedades que pueden reducir la DMO***
	Fármacos que pueden disminuir la DMO****
	Trastornos relacionados con las caídas*****

Donde RR: Riesgo relativo; IMC: Índice de masa corporal; AP: Antecedentes personales, AF: Antecedentes familiares; UBE: Unidad de bebida estándar; DMO: Densidad mineral ósea.

* Toma de glucocorticoides > 5 mg/día de prednisona o equivalente, más de 3 meses.

** UBE: Unidad de bebida estándar, es equivalente a 10 g de alcohol puro. Una UBE corresponde a aproximadamente 200 ml de cerveza (caña), 100 ml de vino (vaso pequeño), 50 ml de vino generoso (jerez) o 50 ml de cava (1 copa) o 25 ml de licor.

*** Enfermedades que pueden reducir la DMO: Artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, enfermedades inflamatorias intestinales, malabsorción, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, anorexia, hepatopatía (cirrosis biliar primaria) ...

**** Fármacos que pueden disminuir la DMO: hidantoínas, antirretrovirales, antiepilépticos, heparina, inhibidores de aromataasa, terapia de deprivación androgénica,

***** Trastornos relacionados con las caídas: Déficit sensoriales, enfermedades neurológicas, psicofármacos, opioides, diuréticos de asa...

Modificada de Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis. [Online].; 2018 [citado 2019 Enero]. Available from: <https://www.ser.es>.

En 2001 Espallargues M et al, realizaron una revisión sistemática con 3 objetivos claros (71):

- Identificar los factores de riesgo de fractura que se asocian con el desarrollo de una masa ósea baja, tanto para hombres y mujeres.
- Describir y evaluar la relación entre estos factores y el riesgo de fractura.
- Clasificar los factores de riesgo de acuerdo con la fuerza de su asociación con la incidencia de fracturas.

En esta revisión también se clasificaron los factores de riesgo de OP, según su fuerza de asociación con la fractura en tres grupos. Así alto riesgo ($RR > 2$), riesgo moderado ($1 < RR < 2$) y no hay riesgo o de protección ($RR < 1$).

De los aproximadamente 80 factores de riesgo analizados en esta revisión, el 15% fueron clasificados en el grupo de alto riesgo: bajo peso corporal, pérdida de peso, la inactividad física, el consumo de corticosteroides, anticonvulsivantes, hiperparatiroidismo primario, la diabetes mellitus tipo 1, la anorexia nerviosa, la gastrectomía, anemia perniciosa, y el envejecimiento.

Fueron clasificados como factores de riesgo moderado el 18 % de los FR analizados y el 8% como del grupo de ningún riesgo. Es importante llamar la atención de que el 60% de los supuestos factores de riesgo analizados mostró falta de evidencia científica en su asociación con fracturas o tuvieron resultados contradictorios.

Así, este grupo de autores, proponen que una estrategia eficiente para la realización de densitometría ósea podría ser el uso selectivo de la DXA. Este grupo sostiene que se podría realizar densitometría ósea en aquellos individuos que presentan varios factores de riesgo fuertes o moderados, para fractura relacionada con la pérdida de masa ósea (71).

La fractura osteoporótica previa supone per se, un factor de riesgo muy importante para una nueva fractura (72).

Un reciente metaanálisis sugiere que un acuñaamiento vertebral anterior tiene un impacto importante sobre el riesgo de una posterior fractura de cadera, tanto en mujeres como en hombres. La asociación entre fractura de Colles y una subsiguiente fractura de cadera, es significativamente más fuerte en los hombres. Por esto, los hombres con una

fractura de Colles previa, se encuentran en alto riesgo de una futura fractura de cadera, y deben ser evaluados como candidatos para las medidas preventivas (60,73).

El riesgo relativo de una nueva fractura, en los hombres de 60-69 años, se ha estimado en un 3,47. Se ha observado que, a los 10 años de la primera fractura, el 60% de los hombres supervivientes, experimentaron una fractura posterior (74,75).

El aumento del riesgo de fractura en pacientes con antecedente de fractura por fragilidad parece ser mayor inmediatamente después de la primera fractura. Posteriormente, el riesgo de fractura disminuye con el paso del tiempo, aunque se mantiene más alto que el de la población general. Por ejemplo, en el estudio de Johansson H et al, 1 año después de la primera fractura osteoporótica mayor o principal, el riesgo de una segunda fractura fue 2.7 veces mayor que el riesgo de la población. Después de 10 años, el de riesgo fue de 1.4 (1.2-1.6). Además, este efecto es más marcado a mayor edad (76).

Por consiguiente, aunque la fractura previa es el principal FR de sufrir una nueva fractura por fragilidad, se ha evidenciado que la fractura osteoporótica reciente es mejor predictor de una nueva fractura que la simple historia previa de fractura. Este elevado riesgo se explica tanto por la osteoporosis subyacente como por los factores relacionados con las caídas. En este contexto se ha propuesto el término de “riesgo inminente de fractura” que incluiría a los pacientes con fractura osteoporótica reciente, a los pacientes en tratamiento con corticosteroides a dosis elevadas y en sujetos osteoporóticos frágiles con elevado riesgo de caídas (61,76,77).

La deficiencia de vitamina D puede desencadenar o aumentar la osteopenia, osteoporosis y fracturas en los adultos ya que juega un papel fundamental en la absorción de calcio y fósforo para mineralizar el hueso. Sin la vitamina D, la matriz ósea no se mineraliza adecuadamente.

Además de esta función de la vitamina D en la homeostasis del calcio y el mantenimiento de la calidad ósea, la vitamina D, tiene también una función neuromuscular. En la última década han aparecido multitud de estudios, en los que se ha mostrado la relación entre la deficiencia de vitamina D, polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D y diversas enfermedades neurodegenerativas centrales o periféricas, particularmente esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica,

enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, y trastornos neuropsiquiátricos (78,79,80).

También se ha puesto de manifiesto que existe una correlación negativa entre la PTH y los valores de Vitamina D. La OP senil, tipo II de Riggs, se ha relacionado con el aumento de la función paratiroidea concomitantemente. Esto se ha asociado a la disminución en la absorción de calcio, que parece estar causado a su vez por un metabolismo deficiente de la vitamina D asociado a la edad (81,82,83).

En mujeres posmenopáusicas la deficiencia de vitamina D, ha demostrado que tiene efectos adversos sobre el metabolismo óseo, con aumento de la remodelación ósea, menor masa ósea y que es un factor de riesgo muy prevalente de fractura (84).

La vitamina D depende principalmente de la síntesis cutánea que ocurre ante la exposición solar. Así la exposición a la luz solar inicia la formación de vitamina D₃ en la piel. En adultos jóvenes, se ha estudiado la relación de la Vitamina D con la dosis de radiación solar ultravioleta observándose una variación estacional de Vitamina D (85,86).

Además, se ha estudiado que la dieta no es suficiente para aportar la cantidad necesaria de vitamina D, para las personas que viven en un entorno con una falta de exposición directa a la luz solar. Por tanto, es importante prestar atención a la alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en la población adulta en general y será necesario discutir la utilidad clínica de la suplementación, al menos invernal con dosis bajas de vitamina D (87,88).

La exposición al sol representa más del 90% de la producción de Vitamina D en humanos. En general con la edad, la exposición solar se restringe, además el cambio en los estilos de vida, como la limitación de actividades al aire libre o el cambio en el tipo de prendas de vestir empleadas, hacen que los ancianos presenten menor exposición solar. Incluso, algunos estudios epidemiológicos presentan a la contaminación del aire como una causa potencial de hipovitaminosis D y casi todos coinciden en que la contaminación del aire afecta los niveles de vitamina D al reducir la exposición al sol, especialmente la radiación UVB. Adicionalmente, los ancianos suelen tener una dieta menos variada y con menor contenido de Vitamina D natural. Pero lo más importante, es que debido al propio proceso de envejecimiento la producción cutánea tras una exposición solar disminuye con la edad (89,90).

La deficiencia de vitamina D se cataloga como una pandemia por su frecuencia y distribución mundial y por tanto también presente en España. La principal causa de la deficiencia de vitamina D es la falta de exposición suficiente a la luz solar. Asimismo, sabemos, que pocos alimentos contienen vitamina D de forma natural y que la ingesta de estos con frecuencia, son insuficientes para mantener unos niveles séricos adecuados de vitamina D (91,92,93).

En los ancianos es frecuente encontrar un hiperparatiroidismo secundario como marcador de la alteración en el metabolismo óseo. A fin de evitar dicho hiperparatiroidismo es necesario mantener unas concentraciones séricas adecuadas de Vitamina D (21).

Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que un 50 % de la población mundial tiene insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml, mientras que mil millones de personas muestran deficiencia de vitamina D (<10 ng / ml) (93).

Se sabe que los suplementos de vitamina D, en ancianos con deficiencia de la misma, mejoran la fuerza muscular y la capacidad funcional. También se ha observado que estos suplementos reducen las caídas y fracturas no vertebrales. Esto es sin duda capital, ya que reducir el riesgo de caídas, evitaría que una caída accidental desencadenase la temida fractura. Dado que la gran mayoría de las fracturas osteoporóticas se producen tras una caída, es importante tener en cuenta los factores de riesgo relacionados con las mismas. De entre los factores de riesgo relacionados con las caídas, los más importantes son, los antecedentes personales de caídas, la debilidad muscular, dificultades con la marcha, algunos medicamentos, el equilibrio, la deshidratación y el déficit visual (78,79,94).

1.5. Fracturas Osteoporóticas.

Cualquier fractura bien sea osteoporótica o no, es el resultado de la exposición del paciente a una lesión. La intensidad de esa lesión y la resistencia del esqueleto para soportar los daños causados, provocaría o no la fractura. Es por ello, que en último caso

cualquier definición aplicable de una fractura por fragilidad osteoporótica siempre va a estar sujeta a interpretación. En un paciente dado, la relación entre la fuerza muscular, resistencia a la caída, localización del trauma, equilibrio y resistencia mecánica ósea, juegan un papel fundamental en el posible desenlace del evento fractura (95).

Se define la fractura por fragilidad (osteoporótica) como aquella causada por una lesión que sería insuficiente para fracturar un hueso normal. A efectos prácticos, sería el resultado de un traumatismo de baja intensidad, como una caída desde una altura de pie o menos, al propio suelo. Las fracturas más frecuentes y relevantes son las de fémur proximal, columna vertebral y antebrazo (35,96,97).

Las fracturas osteoporóticas producen elevada morbi/mortalidad. Un reciente estudio refiere que reducen la calidad de vida tanto como las principales complicaciones de la diabetes. Vokó Z et al concluyen que el empleo de la mortalidad y la mortalidad prematura como medidas tradicionales de la carga de la enfermedad en la formulación de políticas de salud pública ocasiona que enfermedades que afectan más a calidad de vida que a la mortalidad no obtienen la atención necesaria por parte de los sistemas de salud (98).

Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis son las fracturas. Como ya decía Wasnich RD en 1996, las fracturas vertebrales son las más comunes de todas las fracturas osteoporóticas. Y ello a pesar de que el estudio de las fracturas vertebrales es extremadamente difícil debido a que muchas de ellas son asintomáticas y a que ha faltado una definición morfométrica común. Siguen en frecuencia a las fracturas vertebrales las de antebrazo distal y la cadera. A excepción de la fractura de cadera la mayoría de las fracturas osteoporóticas no requieren ingreso, por lo que la obtención de datos precisos sobre la verdadera prevalencia de estas fracturas es difícil (99,100).

Para diagnosticar la fractura vertebral, normalmente se emplea la radiografía simple anteroposterior de columna dorsal centrada en D7-D8 y de columna lumbar centrada en L1-L2. El tramo vertebral que más característicamente se afecta por las fracturas vertebrales es el comprendido entre la D4 y la L3 (34,101).

A diferencia de las fracturas de huesos largos, las fracturas vertebrales presentan ausencia de líneas de fractura que definan inequívocamente su existencia, lo que ha complicado su diagnóstico. Es por ello, que se han propuesto diversos métodos de

definición de fracturas vertebrales, aunque a día de hoy sigue sin haber un patrón oro. Los métodos para identificar las fracturas vertebrales se pueden dividir en (102,103):

- Cuantitativos: Son objetivos y reproducibles, pero tienen como limitación la incapacidad para distinguir la deformidad vertebral de la fractura vertebral.
- Cualitativos: De aproximación visual, basada en la experiencia del observador, son métodos subjetivos y con mala correspondencia inter-observador.
- Semicuantitativos: Son evaluaciones visuales estandarizadas. Estos últimos se aplican comúnmente en estudios de investigación, son más objetivos y reproducibles que el enfoque puramente cualitativo.

Uno de los métodos más útiles para el diagnóstico de las fracturas vertebrales es el semicuantitativo de acuerdo con la clasificación de Genant, que está basado en la evaluación de la morfología del cuerpo vertebral (103,104).

Así, con este método visual, la fractura vertebral viene definida como:

- Pérdida de al menos un 20% de la altura vertebral global o, en su porción anterior (lo más frecuente), media o posterior, con respecto a la vértebra adyacente.
- Disminución de más de 4 mm la altura vertebral con respecto a los controles previos.

La clasificación de Genant establece tres tipos de fracturas sobre la base de la porción afectada y tres grados de severidad en función de la pérdida de altura del cuerpo vertebral:

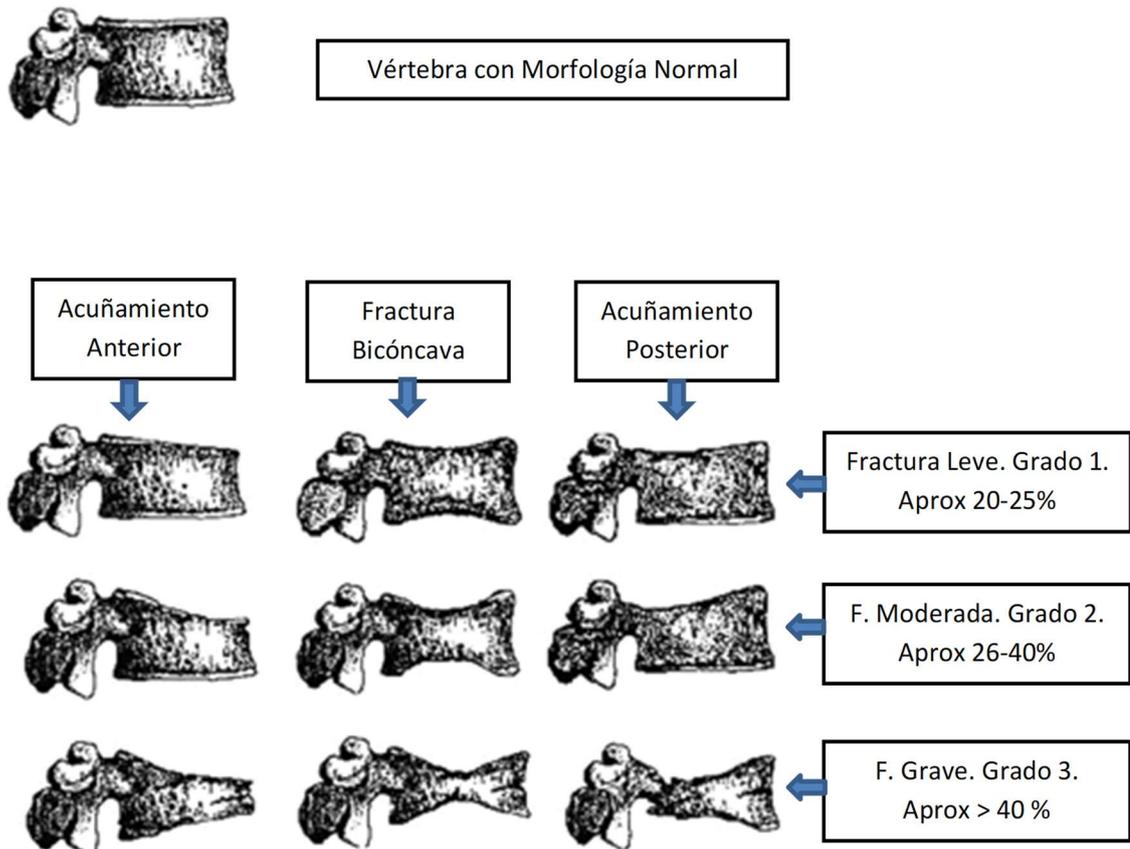
Ilustración 2.

- Tipos de fractura (anterior, central y posterior):
 - Aplastamiento: disminución global de la altura del cuerpo vertebral.
 - Biconcavidad: disminución de la altura central.
 - Acuñaamiento anterior: disminución de la altura anterior.
 - Acuñaamiento posterior: Diminución de la altura posterior.
- Grado de severidad.
 - Grado I: 20-25%

- Grado II: 26-40%
- Grado III: >40%

Se ha utilizado un Grado 0,5 que se designa para atribuir algún grado de deformidad morfológica pero que no alcanza los criterios de una fractura grado I (105).

Ilustración 2. Clasificación de Fractura Vertebral según Genant



Modificado de Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993 Sep; 8(9): p. 1137-48.

Richard Eastell et al, describieron un método morfométrico, que definía la fractura en función de si la razón aritmética entre las alturas era inferior a 3 desviaciones estándar (DE) de los valores medios de referencia, clasificándolas en fracturas moderadas si es > 3 y < 4 DE, y severas si la reducción es > 4 DE (106).

También McCloskey et al, propusieron su método, en su caso basado en el de Eastell et al. Para definir fractura vertebral según McCloskey se necesitarían dos criterios, lo que le otorgaría una alta especificidad y podría reducir el impacto de los errores de reproducibilidad en las estimaciones de prevalencia e incidencia de fractura vertebral. Sin embargo, dado el grado de complejidad su uso es limitado en la práctica clínica. limita su uso en la práctica clínica (107).

1.5.1. Epidemiología de las Fracturas.

En el año 2000 se estimó que en el mundo hubo 9,0 millones de fracturas por fragilidad, de ellas 1,6 millones eran fracturas de cadera, 1,7 millones de antebrazo y 1,4 millones fueron fracturas vertebrales clínicas, siendo Europa la región con mayor porcentaje de fracturas (34,8 %) (108).

Tradicionalmente se ha intentado diferenciar las fracturas por fragilidad en función de la clasificación de Riggs. Se asociarían la osteoporosis tipo I las fracturas vertebrales y de antebrazo distal. Las relacionadas con la osteoporosis tipo II serían la fractura femoral proximal, la de húmero proximal, la de tibia proximal y la de pelvis. Sin embargo, existe una superposición entre ellas, que por lo tanto pueden afectar a ambos grupos (109).

Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las fracturas vertebrales, pero hay pocos datos sobre la incidencia real de dichas fracturas. En 2002 se realizó el primer estudio poblacional grande para determinar la incidencia de fracturas vertebrales en hombres y mujeres mayores de 50 años en toda Europa (European Prospective Osteoporosis Study Group) La incidencia de fractura vertebral morfométrica estandarizada por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en los hombres. Si la evaluación de la fractura se realizaba de forma cualitativa fue similar en términos generales 12,1/1000 y 6,8/1.000 personas/año, respectivamente Esta incidencia aumentó notablemente con la edad, tanto en hombres como en mujeres. Los datos confirman la frecuente aparición de fracturas vertebrales tanto en los hombres como en las mujeres (110).

Cooper et al en 1993, refieren una prevalencia de deformidad vertebral en mujeres mayores de 50 años de Rochester de 25,3 por cada 100 mujeres mayores de 50 años, con una incidencia estimada de 17,8 por 1.000 personas/año. Por otro lado, la incidencia de fracturas vertebrales clínicamente diagnosticadas entre las mujeres en la misma población fue de 5,3 por cada 1.000 personas/año. Esto supone que sólo un 30% son clínicamente relevantes (100).

A nivel europeo, se ha estudiado la deformidad vertebral radiográficamente definida, de acuerdo con los métodos de McCloskey y Eastell, en pacientes entre 50 y 79 años. La prevalencia media de todas las deformidades era un 12% en las mujeres (rango de 6 a 21%) y un 12% en varones (intervalo 8-20%). La prevalencia aumenta con la edad en ambos sexos, aunque el gradiente fue más pronunciado en las mujeres. En este estudio europeo se evidenció una variación geográfica importante, siendo más prevalente en los países escandinavos (111).

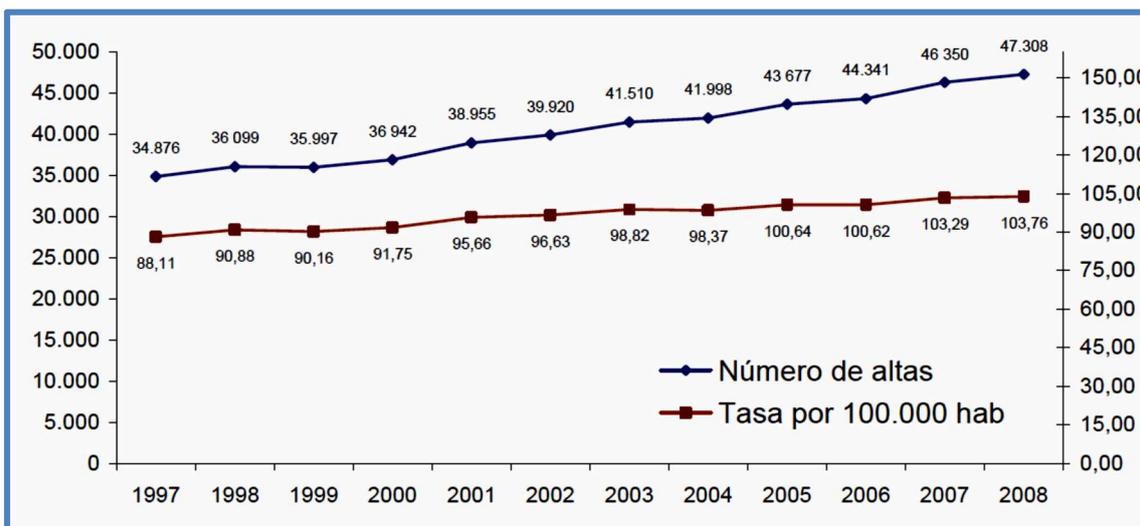
Todos estos datos ponen de manifiesto la frecuencia elevada de la fractura vertebral, y el bajo porcentaje de fracturas que producen síntomas. Además, la presencia de una fractura vertebral multiplica por 5 el riesgo de sufrir otra fractura vertebral durante el primer año, y un por 4,6 veces el riesgo de sufrir una fractura de cadera si se compara con la incidencia de estas fracturas en sujetos sin fracturas vertebrales previas (112,113).

La fractura del antebrazo distal tiene una incidencia elevada. Entre las fracturas del antebrazo distal, se encuentra la fractura de Colles, que en principio fue descrita como la fractura transversal trans-metáfisaria del radio, inmediatamente por encima de la muñeca. Actualmente, el término fractura de Colles se emplea de forma generalizada y en ocasiones abusiva, lo que hace que se confunda con la fractura de antebrazo distal. En un estudio de cohortes realizado en Oviedo durante 6 años, la fractura de Colles fue la fractura no vertebral más frecuente (37%), presentando una incidencia 5,7 veces mayor en la mujer. En este mismo estudio, se estimó una incidencia de 80 casos de fractura de antebrazo distal por cada 10.000 habitantes. En otro trabajo, realizado este en Vic (Barcelona), la incidencia anual de fractura de Colles calculada para casi 20.000 mujeres entre 35 y 80 años fue de 42/10.000 habitantes (113,114).

Con respecto a la fractura de cadera, el número de hospitalizaciones por fractura de cadera en España ha aumentado desde el año 1997 hasta 2008. En términos absolutos, han pasado de 34.876 a 47.308, lo que supuso un aumento del 35,65%, con un crecimiento

medio interanual del 2,81%. La incidencia para 2008 fue de 103,76 casos por 100.000 habitantes, un 17,77% más que la misma tasa registrada para 1997 con un crecimiento interanual de un 1,5% (115). **Ilustración 3.**

Ilustración 3. Número de altas en hospitalización del Sistema Nacional de Salud español por fractura de cadera. Periodo 1997- 2008.



Tomada y modificada de: Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas Comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Online].; 2010 [citado] 2016 May. Available from: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.

La proporción de mujeres/hombres con fractura de cadera en España desde 1997 hasta 2008 fue de 3 mujeres por cada varón. La población ≥ 65 años concentró el 89-92% del total de fracturas de cadera. El progresivo envejecimiento produce un incremento gradual de la edad media de los pacientes con fractura de cadera (115).

En España hay múltiples estudios observacionales sobre la incidencia de la fractura de cadera, en diferentes poblaciones (edad, sexo ...) siendo los resultados obtenidos en los diferentes estudios variables entre las diferentes provincias estudiadas (116).

Azagra et al, estiman tasas de incidencia de fractura de cadera de 259,24/100.000 habitantes/año en los varones y 664,79/100.000 habitantes/año en las mujeres en 1997, y 325,30/100.000 habitantes/año y 766,37/100.000 habitantes/año en 2010,

respectivamente. Un tercio de las fracturas de cadera, ya habían presentado una fractura previa por fragilidad, incluso el 21% en la otra cadera, lo que supone una oportunidad de intervención preventiva (59).

Etxebarria-Foronda et al, analizaron la tendencia de la incidencia de fractura de cadera, por grupos de edad, en la población femenina entre los años 2000 y 2012. En el año 2000, la tasa de incidencia de fractura de cadera en las mujeres, fue de 131,26/100.000 habitantes/año, cifra que ascendió en el año 2012 a 153,24/100.000 habitantes/año (117).

Tanto las fracturas vertebrales, como las de antebrazo distal y de cadera son consecuencia de la OP y constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de ulteriores fracturas.

1.5.2. Morbi-mortalidad de las fracturas osteoporóticas.

Las fracturas osteoporóticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países desarrollados. En el año 2000 calcularon 5,8 millones de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) perdidos, a expensas sobre todo de las fracturas ocurridas en Europa y América. En Europa, las fracturas osteoporóticas representaron más AVAC perdidos que los cánceres más frecuentes con la excepción del cáncer de pulmón (108).

La estancia media hospitalaria por fractura de cadera ha descendido en los últimos años. En el año 1997 se alcanzó un promedio de estancia de 16,05 días, mientras que en 2008 descendió hasta los 13,34 días. Sin embargo, las intervenciones quirúrgicas de la fractura de cadera sufren un ascenso constante, alcanzando el 91,48% en 2008 (115).

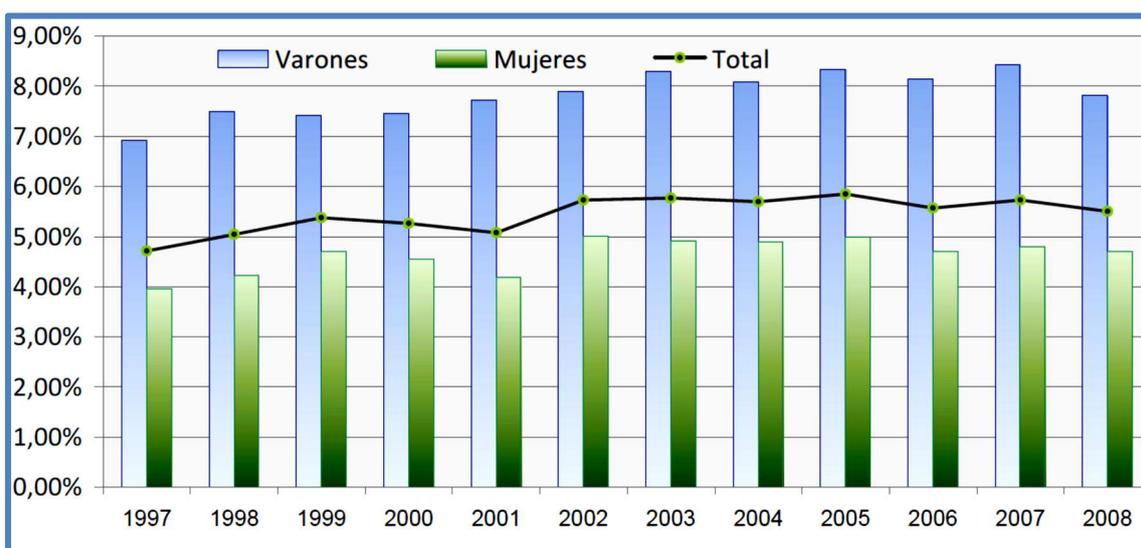
Pero además del dolor y la discapacidad, algunas fracturas osteoporóticas se asocian con mortalidad prematura. La fractura de cadera se ha relacionado con un aumento de la mortalidad, directa o indirectamente asociado al evento. Alrededor del 30% de las muertes acaecidas después de una cadera o fractura de columna clínica puede atribuirse a el evento de fractura. Las muertes vinculadas a las fracturas representaron más del 1,5%

de todas las muertes, en una población de 50 años o más. La fractura de cadera provocó más mortalidad que el cáncer pancreático o estomacal (118,119).

Todo ello pone de manifiesto la importancia de evitar fracturas por fragilidad ya que, intervenciones que disminuyesen la tasa de fractura de cadera en, por ejemplo, el 50% evitarían el 0,75% o más de todas las muertes. Parece, además que este aumento de riesgo se produce sobre todo inmediatamente después del evento fractura (119,120).

En España, la evolución de la tasa de mortalidad hospitalaria asociada a una fractura de cadera en los últimos años se sitúa en torno al 4,71% del año 1997 y el 5,85% del año 2005. Esta tasa fue en todos los años superior para los hombres, con un riesgo de 1,7 veces, respecto a las mujeres (115). **Ilustración 4.**

Ilustración 4. Tasa de mortalidad de pacientes hospitalizados por fractura de cadera en España. Periodo 1997-2008



Tomada y modificada de Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas Comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Online].; 2010 [cited 2016 May. Available from: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>

1.5.3. Coste de las fracturas osteoporóticas.

Kanis et al, estiman que la OP y los 3,5 millones de fracturas por fragilidad ocurridas en la UE tuvieron unos costes sanitarios de 37.378 millones de Euros en 2010. Estos mismos autores calculan que en España la OP consumió el 2,8 % del gasto sanitario. El coste directo de las fracturas fue de 1.372 millones de Euros y el coste total del tratamiento a largo plazo y sus complicaciones se estimó en 2.842 millones de Euros (118).

El gasto sanitario de las fracturas por fragilidad se origina fundamentalmente por las fracturas de cadera y sobre todo en el ingreso hospitalario subsiguiente. Se ha evidenciado que de todos los costes relacionados con las fracturas el 74% corresponden a las fracturas en pacientes de 70 años o más. El 55% y 19% en mujeres y hombres, respectivamente (121).

En el año 2008 el coste global de los casos de hospitalización en España en el Sistema Nacional de Salud, como la consecuencia de una fractura de cadera fue de 395,7 millones de euros. Dichos costes se han incrementado en un 131,17% respecto al año 1997. Los costes medios por paciente al alta hospitalaria fueron de 8.365,25 euros en el año 2008. El coste medio por paciente con fractura de cadera supone el doble que la del coste medio del paciente hospitalizado (115).

Un estudio realizado publicado en 2014, realizado en Suiza, concluyó que, aunque la OP y los tratamientos de la misma representa un alto costo, la prevención de fracturas en pacientes con OP fue significativamente inferior al óptimo. Todo ello que podría justificar un cambio en la política sanitaria en relación con la OP (122).

En resumen, las fracturas por fragilidad solo tienen consecuencias significativas para la salud de la persona, sino que también suponen un impacto económico cada vez mayor para tanto para los gobiernos y la sociedad en su conjunto (121).

1.6. Diagnóstico de Osteoporosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el diagnóstico de osteoporosis basado en la DMO estimada mediante DXA. Se consideró OP si el paciente presentaba un valor de T-Score menor o igual a menos 2,5 desviaciones estándar (DE). La osteoporosis grave (osteoporosis establecida) se define como aquella OP con presencia de 1 o más fracturas por fragilidad (3,10,123,124). **Tabla 6.**

Tabla 6. Criterios Diagnósticos de Osteoporosis según OMS

Diagnóstico	Criterios sobre DMO T-Score
Normal	< 1 DE
Osteopenia	< -1 y $> -2,5$ DE
Osteoporosis	$\leq -2,5$ DE
Osteoporosis grave	$\leq -2,5$ DE y Fractura Osteoporótica

Donde: OMS: Organización Mundial de la Salud; DMO: Densidad mineral ósea, DE: Desviación estándar.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994; 843: p. 1-129.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001 Feb; 285(6): p. 785-95.

Como se explicó previamente, la utilización del T-score empezó siendo aceptada en el estudio de mujeres postmenopáusicas y en base a la comparación de la DMO del sujeto con el T-Score la se clasificó como (3,10):

- Normal si DMO del sujeto comparada con T-Score > -1 DE
- Osteopenia si DMO del sujeto comparada con T-Score < -1 y $> -2,5$ DE
- Osteoporosis si DMO del sujeto comparada con T-Score $\leq -2,5$ DE

- Osteoporosis grave si DMO del sujeto comparada con T-Score $\leq -2,5$ DE y fractura osteoporótica.

En el año 2008 la propia OMS estableció que la medición de la DMO debe realizarse en cuello femoral, utilizando como referencia el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Y refería que un valor de corte similar para la DMO podría ser utilizado para el diagnóstico de la osteoporosis en los hombres (125).

Sin embargo, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), admite para el diagnóstico de OP que la medición de la DMO se obtenga en cualquiera de las tres siguientes localizaciones: columna lumbar, cadera total o cuello femoral. Además, dado que los osteofitos, las calcificaciones aórticas, la degeneración de las carillas articulares y la disminución del espacio intervertebral llevan a una sobrevaloración de la densidad ósea en las proyecciones postero-anteriores de la columna lumbar, la proyección lateral puede ser de utilidad (126).

La Trabecular Bone Score (TBS) es una técnica de software desarrollada recientemente, que se basa en las imágenes previamente obtenidas, complementa a la DMO convencional. La TBS evalúa parámetros relacionados con la microarquitectura ósea, se puede incorporar al cálculo de la herramienta FRAX[®] y ha demostrado ser clínicamente útil como herramienta de predicción del riesgo de fractura (127,128).

La incorporación del TBS en los nuevos aparatos DXA puede aportar una mayor precisión en la identificación de aquellos pacientes con riesgo de fractura. Se ha demostrado la relación entre el TBS y el riesgo de fractura. Además, los valores más bajos de TBS se asocian con un mayor riesgo de fractura osteoporótica mayor/principal en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores, siendo independiente de los valores de DMO y otros factores de riesgo clínico. Aunque la TBS deriva de imágenes DXA estándar, la información contenida en TBS es independiente y complementaria a la información proporcionada por DMO y la herramienta FRAX[®] (127).

Aunque sin duda la DMO representa una parte fundamental en el diagnóstico de OP, existen otros factores que intervienen en el desarrollo de la OP y en la fragilidad ósea. La actual evidencia científica reconoce que los factores de riesgo clínicos tienen una importancia relevante a la hora de identificar a aquellos pacientes que presentan elevado riesgo de fractura osteoporótica (129,130,131).

La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda que la evaluación de riesgo de fractura no se base solamente en la estimación de la DMO, sino que incluya además FR de riesgo clínico (61).

En este sentido se han desarrollado diferentes herramientas que permiten estimar dicho riesgo. Entre ellas destaca la herramienta FRAX avalada por la Organización Mundial de la Salud y el índice Fracture (132,133):

La herramienta FRAX integra siete factores de riesgo (hábito tabáquico, consumo de alcohol, artritis reumatoide, tratamiento con corticoides, padres con fractura, fractura previa y osteoporosis secundaria) además de la edad, peso, talla y sexo del paciente. En función de estos parámetros estima el riesgo de fractura a diez años (en porcentaje). Este algoritmo proporciona dos valores de riesgo de fractura: el de fractura de cadera, y el de fractura osteoporótica mayor o principal, que engloba a la fractura clínica vertebral, fractura de húmero, fractura de radio distal, además de la fractura de cadera (134,135,136).

El índice Fracture (Fracture Index) predice de un modo cuantitativo el riesgo de fractura osteoporótica axial incluyendo cadera, o bien periférica en los próximos 5 años. Incluye factores de riesgo relacionados con la masa ósea como la edad, antecedente de fractura de cadera en la madre, peso, hábito tabáquico y también otros factores como estado cognitivo o capacidad física (133).

Además de la herramienta FRAX® y el índice Fracture se han diseñado otras, como la Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI) y el SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) que también permiten estimar el riesgo de fractura (137). **Tabla 7.**

Tabla 7. Factores de Riesgo considerados en las diferentes Escalas de Riesgo de Osteoporosis

	FRAX	SCORE	OSIRIS	ORAI	OST
Edad	X	X	X	X	X
Peso	X	X	X	X	X
Fractura por Fragilidad Previa	X	X	X		
Tratamiento Estrogénico		X	X	X	
Artritis Reumatoide	X	X			
Altura	X				
Fractura de Cadera de los Padres	X				
Tabaco	X				
Alcohol	X				
Tratamiento Esteroideo	X				
Osteoporosis Secundaria	X				
Sexo	X				
Raza					

Modificada de Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Postmenopáusica Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). [Online].; Actualización. 2015 [citado 2016 May]. Available from: <http://www.seiommm.org>.

De todos los índices y herramientas para la estimación del riesgo de fractura, el que ha tenido más repercusión y se ha empleado de manera más generalizada ha sido la herramienta FRAX[®]. Este hecho se puede poner en relación a haber sido auspiciado por la OMS, haber sido adaptado a múltiples países y haber sido ampliamente divulgado.

No obstante, la herramienta FRAX[®], tiene algunas limitaciones ya que en España los resultados son en general, consistentes con los datos clínicos observacionales para las fracturas de cadera, pero infraestima la incidencia del resto de fracturas osteoporóticas independientemente de la puntuación T, el número de factores de riesgo y el tiempo de

seguimiento. Se recomiendan, por tanto, un mayor número de estudios epidemiológicos sobre la incidencia de las principales fracturas osteoporóticas para explicar estas diferencias (138,139,140,141).

En España, Azagra et al han propuesto como umbrales de FRAX[®] sin DMO para fractura principal (142):

- Riesgo bajo < 5
- Riesgo Intermedio ≥ 5 y < 7,5 y
- Riesgo alto $\geq 7,5$

Estos autores proponen que la opción más coste-efectiva sería realizar DXA para FRAX[®] ≥ 5 (riesgo intermedio y alto) para reclasificar los casos mediante FRAX[®] con DXA en riesgo alto/bajo. Sostienen que con estos umbrales de FRAX[®], se mejoran los parámetros predictivos y se reducen las DXA, los tratamientos y el coste global para detectar el mismo número de fracturas (142).

El panel de expertos de la SER teniendo en cuenta estos datos y las limitaciones de los estudios en España, proponen clasificar como alto riesgo de fractura un FRAX[®] para cadera $\geq 3\%$, un FRAX[®] $\geq 10\%$ para fractura principal sin DMO y un FRAX[®] $\geq 7,5\%$ para fractura principal con DMO. La SER también considera útil el cálculo de FRAX[®] y realizar DXA cuando el riesgo de fractura principal sea $\geq 5\%$ (61).

Por otro lado, también los marcadores de formación y reabsorción ósea, solos o en combinación, pueden ser útiles en la predicción del riesgo de fractura, elección de la terapia y monitorización del grado de pérdida ósea y de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, teniendo en cuenta la evidencia disponible, actualmente no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con osteoporosis (143,144,145).

En resumen, en 2013 Adams refiere que la DXA es el método más ampliamente disponible y es comúnmente utilizado para el diagnóstico clínico de la osteoporosis y lo seguirá siendo en el futuro previsible. También refiere que la mejoría de los informes de radiología que sugieran OP, la herramienta FRAX[®] y la presencia de fracturas mejorará el uso clínico de DXA y el coste-efectividad de la intervención terapéutica. Este mismo autor refiere que la Tomografía Computerizada Cuantitativa, que permite la medición de la densidad volumétrica y la medida independiente de la densidad ósea cortical y

trabecular puede aportar algunas ventajas sobre la DXA. Aunque, esta medida y evaluación de la forma y tamaño de los huesos actualmente continúa siendo una herramienta de uso predominante en la investigación. La evaluación de la forma y tamaño de los huesos, mediante imágenes de alta resolución, utilizando tanto la Tomografía Computerizada (TC) y Resonancia Magnética (RM), se ha introducido para medir la microestructura trabecular y cortical (146).

1.7. Indicación de Tratamiento.

No existe una norma consensuada internacionalmente acerca de cuándo hay que instaurar tratamiento en la osteoporosis. Se acepta hacerlo cuando la DMO es igual o inferior a $-2,5 T$, o cuando existe una fractura por fragilidad. La descripción de las nuevas herramientas de cálculo de riesgo, y en particular del FRAX, han aportado una tercera posibilidad: la consideración del valor absoluto de riesgo de fractura. Para el empleo de FRAX[®] debe tenerse presente que, dado que se trata de una variable continua, el uso de este criterio exige decidir previamente un valor umbral a partir del cual sentar la indicación terapéutica.

La Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomienda comenzar tratamiento en (34):

- Osteoporosis postmenopáusica, haya sido diagnosticada con criterios clínicos (padecimiento de una fractura por fragilidad) o por criterios densitométricos (DMO igual o inferior a $-2,5 T$ en columna lumbar, cuello femoral o cadera total).
- Pacientes que presentan un riesgo de sufrir fractura que justifica tanto el coste del tratamiento como el riesgo de padecimiento de efectos adversos que éste conlleva.

Menciona dos situaciones:

- Utilización de corticoides.
- Asociación de valores densitométricos superiores al umbral de osteoporosis, pero próximos a él (por ejemplo, T igual o inferior a -2) con la presencia de otro u otros factores de riesgo que actúan

independientemente de la masa ósea (edad, índice masa corporal inferior a 19, antecedente familiar de fractura, artritis reumatoide, asociación de tabaquismo y alcoholismo severos, diabetes).

La Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica plantea dos estrategias para la toma de decisiones basadas en factores clínicos de riesgo (147).

- La primera similar a lo que recomienda la SEIOMM. Basada en el uso de la DMO como umbral de intervención. Pero puede considerarse tratamiento en las siguientes situaciones:
 - En las mujeres postmenopáusicas con fractura previa sin necesidad de un análisis de DMO.
 - Cuando el índice T para la DMO en el cuello femoral sea -1 DE o menor en mujeres postmenopáusicas con historia de fractura de fémur en los padres,
 - Cuando T-Score -2,0 DE en mujeres con previsión de tratamiento a largo plazo con glucocorticoides orales.
 - Cuando Índice T -2,5 DE o menor en mujeres con artritis reumatoide que fuman o que beben 3 unidades o más de alcohol al día.
- La segunda estrategia se basaría en las probabilidades de fractura calculadas con la Herramienta FRAX[®]. El umbral de intervención para cada edad se establece a un nivel de riesgo equivalente al asociado con una fractura previa y, por consiguiente, aumenta con la edad.
 - Las mujeres con probabilidad por debajo del punto de corte recomiendan no tomar más medidas.
 - Las mujeres con probabilidades por encima del punto de corte pueden ser consideradas para medición de DMO y su probabilidad de fractura reevaluada.

La SER por su parte recomienda comenzar tratamiento ante (61):

- Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes > 50 años.
- Otras fracturas por fragilidad, siempre y cuando sean mayores de 50 años y presenten baja masa ósea (T-Score < -1).

- En pacientes con DMO estimada mediante DXA con T-Score ≤ -2.5 DE en columna, cuello femoral o cadera, se tendrían que valorar otros FR.
- Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX[®] y con DMO baja.
- Varones en tratamiento con deprivación androgénica y T-Score ≤ -2.5 DE
- Mujeres en tratamiento con inhibidores de la aromatasa que además presenten:
 - FR independientemente de la DMO
 - T-Score ≤ -2 DE
 - T-Score $\leq -1,5$ DE y un FR de riesgo adicional.
- Pacientes en tratamiento con glucocorticoides si:
 - Dosis inicial ≥ 30 mg/día de prednisona o equivalente.
 - Dosis ≥ 5 mg/día en mujeres postmenopáusicas o varones < 50 años y fractura previa por fragilidad o T-Score $\leq -1,5$ DE o riesgo elevado para fractura de cadera o principal.

1.8. Tratamiento de Osteoporosis.

1.8.1. Tipos de tratamiento.

Medidas Generales.

Los consejos generales recomendados para intentar evitar la aparición o progresión de la osteoporosis se basan en un estilo de vida saludable, que incluya la realización de actividad física, cese del hábito tabáquico, una ingesta de calcio adecuada y unos niveles de Vitamina D suficientes. En pacientes de edad avanzada es muy importante instaurar medidas para evitar caídas (34,148).

El consumo de alcohol se ha asociado con un aumento significativo en el riesgo de osteoporosis y fractura de cadera. Parece que no existe un aumento significativo del riesgo con un consumo diario de ≤ 2 unidades de alcohol. Por encima de este umbral, la ingesta de alcohol se asoció con un mayor riesgo de cualquier fractura por lo que se recomienda restringir el consumo de alcohol a < 3 unidades de alcohol al día (149).

Calcio y Vitamina D.

Los resultados sobre los suplementos de calcio (Ca) en monoterapia que se disponen son discrepantes, habiendo metaanálisis que concluyen resultados afirmativos y otros que concluyen resultados negativos. Así, por ejemplo, Bischoff-Ferrari et al analizaron el calcio en monoterapia sobre la fractura de cadera realizando un metaanálisis de estudios de cohortes y otro de ensayos clínicos. En el metaanálisis de estudios de cohortes no se evidenció relación entre la ingesta y el riesgo de fracturas, sin embargo, en el metaanálisis de ensayos clínicos, si pudieron observar un aumento significativo de las fracturas. La revisión sistemática de Bolland MJ et al, concluye que no hay evidencia de que el aumento de la ingesta de calcio proveniente de fuentes dietéticas evite las fracturas y que la evidencia de que los suplementos de calcio previenen las fracturas es débil e inconsistente (150,151,152,153).

También los estudios realizados respecto a la eficacia de la vitamina D han mostrado resultados discrepantes. Boonen et al publicó en 2007 una revisión sistemática en la que concluía que la Vitamina D por sí sola no reduce el riesgo de fractura, pero que sí parece reducir el riesgo de fracturas de cadera cuando se asocia a un suplemento de calcio (154).

Un metaanálisis más reciente de Bischoff-Ferrari et al, que ha analizado la eficacia de los suplementos de vitamina D oral, teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento y no la intención de tratar, observaron una disminución del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en las personas que recibieron más de 400 UI/d de Vitamina D asociada a suplementos de calcio. Los autores concluyen que la prevención de fracturas no vertebrales con vitamina D es dosis dependiente (155).

La fundación Cochrane en una revisión sistemática tampoco ha encontrado que la vitamina D en monoterapia sea eficaz en la reducción de fracturas (156).

El metanálisis de Cranney et al concluye que la vitamina D (> 700 UI / día) con los suplementos de calcio en comparación con placebo aumentaba la DMO y reducía el riesgo de fractura. Además, los suplementos de vitamina D se demostraron seguros (157).

Tang et al, obtiene resultados similares, encontrando que el tratamiento se asoció con una reducción del 12% en el riesgo de fracturas de todos los tipos y una menor pérdida de DMO (158).

De forma similar el Grupo “Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials” (DIPART) demostró que la asociación de Ca y la vitamina D redujo las fracturas de cadera, fracturas totales y fracturas vertebrales. Es probable además que este efecto sea independientemente de la edad, el sexo, o fracturas previas (159).

El uso de calcio y vitamina D asociados en pacientes con OP parece plantear pocas dudas, prácticamente todos los ensayos clínicos que valoran tratamientos para la OP incluyen de forma sistemática suplementos de Ca y vitamina D. Los pacientes tratados con fármacos para la OP (antirresortivos o anabólicos) deben recibir un aporte adecuado de calcio (1000-1.200 mg/d) y vitamina D (800 UI/día) (61,34).

La administración de Ca se recomienda que proceda de la dieta empleando alimentos ricos en Ca como los lácteos, sardinas en conserva, habas, almendras o tofu. Sin embargo, los alimentos que contienen vitamina D son bastante limitadas e incluyen pescados grasos como el salmón, las sardinas y la caballa, los huevos, el hígado (160).

Los suplementos de vitamina D podrían tener un beneficio añadido en la prevención de las caídas, sin embargo, los estudios no son concluyentes. Se necesitan más estudios que aclaren este particular (161,162)

Moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM).

El tratamiento con moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM) ofrece beneficio a nivel óseo y minimiza sus efectos adversos sobre mama y endometrio en relación con los estrógenos. Actualmente el raloxifeno y el bazedoxifeno tienen

indicación aprobada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Son útiles en la prevención de las fracturas vertebrales, pero no así en las no vertebrales (163,164).

Bifosfonatos.

Los bifosfonatos son una familia de fármacos análogos al pirofosfato, lo que le confiere gran afinidad por el hueso y capacidad para inhibir la resorción ósea. Existen diferentes principios activos: Etidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato y Zoledronato. Tanto Risedronato, Zoledronato y Alendronato han demostrado la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales de cadera. No así ibandronato y etidronato que sólo han demostrado beneficio en la reducción de fracturas vertebrales (61,165,166,167,168).

El patrón coste-efectivo es el Alendronato. En una revisión de la Cochrane en 2008, se concluyó que el Alendronato reduce de manera clínicamente importante y estadísticamente significativa las fracturas vertebrales, no vertebrales, de cadera y de muñeca en prevención secundaria. No se encontraron resultados estadísticamente significativos en la prevención primaria, salvo para las fracturas vertebrales, en las que hubo una reducción clínicamente importante (169).

Entre los efectos secundarios del grupo bifosfonatos se encuentran las fracturas atípicas de fémur y la osteonecrosis de maxilar que aparecen fundamentalmente en pacientes tratados durante un tiempo prolongado con bisfosfonatos (170,171).

Calcitonina.

En 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea de Medicamentos, recomendaron la retirada de los productos con Calcitonina nasal, mientras que permitieron la utilización de la forma inyectable durante periodos de

tiempo cortos. Se desaconseja su uso ya que el tratamiento prolongado aumenta el riesgo de cáncer (34,172).

Ranelato de Estroncio.

El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con ranelato de estroncio conduce a reducciones tempranas y sostenidas del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Sin embargo, 2014 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tras finalizar la revisión europea del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, se concluye que su uso debe restringirse a (173,174,175):

Pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no tengan otra alternativa terapéutica y que no presenten ni tengan antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular.

No debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada.

Teriparatida.

La teriparatida (PTH 1-34) es un análogo de la hormona paratiroidea humana. En el tratamiento de la OP postmenopáusica ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y aumentar la DMO vertebral, femoral y corporal total. Esta respuesta parece ser independiente de la edad y la DMO previa (176,177).

Denosumab.

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano desarrollado frente al ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL). Al bloquear la unión del RANKL al receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANK) y dado que el RANK participa en la activación de los osteoclastos, el Denosumab reduce la pérdida de masa ósea. Este efecto de disminución de la resorción ósea del Denosumab conseguirá una menor fragilidad ósea (178).

El Denosumab ha demostrado en mujeres posmenopáusicas reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, con una disminución relativa del 68 %, también ha demostrado disminuir el riesgo de fractura de cadera con una disminución relativa del 40%. Además, Denosumab redujo el riesgo de fractura no vertebral en un 20 % (179).

El Denosumab, en el estudio de Matthew R, demostró aumentar la densidad mineral ósea de la columna lumbar en un 5,6%. Observándose diferencias significativas en el primer mes y mantenidas 36 meses. Esta terapia con Denosumab, también se asoció con un aumento significativo en la densidad mineral ósea en la cadera total, cuello femoral y tercio distal del radio en todos los puntos. Por último, pero quizá lo más importante fue que el Denosumab también demostró disminuir la variable incidencia de nuevas fracturas vertebrales en 36 meses (180).

1.9. Osteoporosis en el Varón.

Si bien es cierto, que la OP es una patología más frecuente en mujeres y está más estudiada en estas, no es menos cierto, que los trastornos que provocan la OP son similares en la mujer y en el hombre. Además, en el varón, aunque menos, es también una patología frecuente y con gran repercusión. Por ejemplo, a los 60 años el 25% de los varones habrá padecido una fractura osteoporótica y a los 90 años aproximadamente 1/6 de los varones habrán sufrido una fractura de cadera (51,181).

Se recomienda utilizar los mismos puntos de corte de DMO para la OP tanto en varones como en mujeres, para personas mayores de 50 años T-Score $<-2,5$ DE. En menores de 50 años, se recomienda el uso de Z-Score y los criterios clínicos (3,182).

Es importante destacar que la morbilidad y mortalidad asociada a las fracturas por fragilidad (vertebral, cadera y otras fracturas osteoporóticas) es mayor en el varón que en la mujer. Así las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para las fracturas de fémur proximal fueron del 3,17 para los hombres y del 2,18 para las mujeres. Esta diferencia se mantuvo en fracturas vertebrales, 2,38 Vs 1,66 y para otras fracturas osteoporóticas 2,22 Vs 1,92 (183,184).

La pérdida de años potenciales de vida hace que las estrategias de prevención de fractura no deban centrarse en los ancianos sino probablemente deban ampliarse a los pacientes más jóvenes, tanto mujeres como varones. En este sentido, un reciente documento de consenso de la OP en el varón, recomienda el cribado de OP en los varones mayores de 70 años y en los menores de 70 en caso de presentar FR o fractura por fragilidad (183,184).

Además, la OP en el varón esta infradiagnosticada, incluso en aquellos varones con alto riesgo de OP como son los que presentan factores de riesgo como el uso prolongado de corticoides, hipogonadismo y enfermedades autoinmunes (185).

Por todo ello, la sospecha y detección de osteoporosis es particularmente importante en los hombres, sin un diagnóstico de OP no se iniciarán tratamientos pertinentes, las intervenciones terapéuticas que puedan prevenir las fracturas por fragilidad no se inician. Es preciso una mayor conciencia sobre la importancia del estudio de la OP en varones. Se precisan más estudios para saber cómo la OP en los hombres difiere de la OP de las mujeres y además existe una gran necesidad de desarrollar estrategias basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la OP en los hombres (186).

En 2011, una revisión sistemática y metaanálisis, mostraba que la evidencia del beneficio de los tratamientos para la OP en los hombres era escasa y no concluyente. Esto era debido a la falta de estudios de calidad con la variable de estudio “prevención de fracturas”. Hasta ese momento las pruebas del beneficio del tratamiento de la OP en varones se basaban en aumentos de la DMO en pequeños estudios. En un metaanálisis más reciente, (2018) sobre el tratamiento de la OP en el varón, los autores concluyen que

los bifosfonatos reducen el riesgo de fracturas vertebrales y posiblemente el de fracturas no vertebrales. No obstante, parece que se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia de los bifosfonatos para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales, así como la eficacia de los no bisfosfonatos.-(187,188).

Por otra parte, y más concretamente en los pacientes a tratamiento con deprivación androgénica por cáncer de próstata no metastásico, el primer metaanálisis realizado hasta la fecha para comparar la efectividad de la terapia para la OP, sugiere que todos los tratamientos evaluados (bifosfonatos, denosumab, toremifeno y raloxifeno) son efectivos para mejorar la DMO en comparación con el placebo. No se evidenció de que un medicamento sea inequívocamente más efectivo que otro. Todos los fármacos parecieron ser efectivos para reducir la tasa de pérdida ósea. Así pues, los autores, concluyen recomendando que sean los médicos los que tomen la decisión de forma individualizada después de considerar las preferencias del paciente, los costos y la disponibilidad local (189).

Alibhai SMH et al en su metaanálisis concluyen que tanto los bifosfonatos como el denosumab mejoran la DMO en hombres con cáncer de próstata no metastásico que reciben terapia de deprivación androgénica. Además, el denosumab también redujo el riesgo de fractura vertebral. Aunque se necesitan más ensayos que estudien los resultados en la reducción de fracturas en esta población (190,191).

1.10. Cáncer de Próstata.

El cáncer de próstata (CP) supone un problema de salud pública de primerísimo nivel. En Estados Unidos en 2015 se sospechan en torno 221.000 nuevos casos de cáncer de próstata, con una mortalidad de 27.500 pacientes. Su incidencia estimada en Estados Unidos es 155/100.000 habitantes/año. En EEUU supone, el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en el varón, sólo tras el cáncer de piel no melanoma. También ocupa también el segundo lugar en cuanto a la mortalidad, solamente por detrás del cáncer de pulmón. Se calcula que el riesgo de un varón de padecer cáncer de próstata

es en torno a un 16% y el riesgo de fallecer por dicha causa es de aproximadamente el 2,9 % (192,193).

Se sostiene que todos los hombres con andrógenos circulantes desarrollarán un cáncer de próstata microscópico si viven lo suficiente (194).

A nivel mundial, sin embargo, un estudio realizado sobre la distribución del cáncer 2012 estimó 1.112.000 nuevos casos de cáncer de próstata y en 308.000 muertes, lo que colocaría dicho cáncer como el segundo en cuanto a frecuencia y el quinto en cuanto a la mortalidad por cáncer en varones. Hay que recordar en este punto, que entre las causas de cáncer se encuentran las costumbres y hábitos, por ejemplo, cáncer de pulmón y tabaquismo. Esto hace que la frecuencia de presentación de los tipos de cáncer varíe en diferentes países (195).

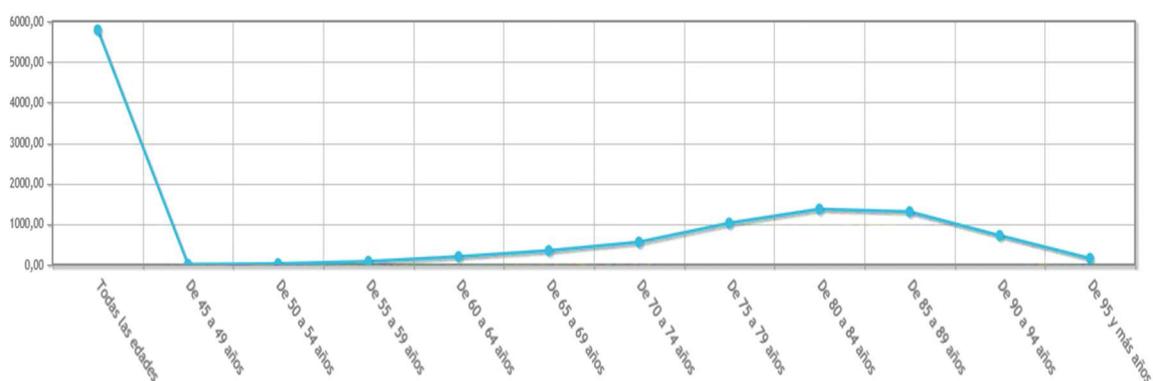
Supone, por tanto, el cáncer de próstata, un importante reto, debido a la frecuencia clínica y morbilidad, pero también por la mortalidad asociada al mismo (196).

El cáncer de próstata es el tercer cáncer más frecuente en los varones españoles, si se excluyen los tumores de piel no melanoma, por detrás del cáncer de pulmón y el colorrectal. Además de su elevada incidencia, también es la tercera causa de muerte por cáncer (197).

En España según el Instituto Nacional de Estadística la mortalidad por cáncer de próstata afecta sobre todo a varones con una edad de entre 70-90 años. En 2013 de 199.834 varones fallecidos en España, 5.787 lo hicieron por cáncer de próstata frente a los 6.045 de 205.920 de 2012 y los 6.034 de 199.854 de 2011. Esto se traduce en que el porcentaje de mortalidad atribuido al cáncer de próstata ha sido de 3,02% en 2011, 2,94% en 2012 y 2,90 % en 2013 lo que supone un descenso progresivo de la misma. (56).

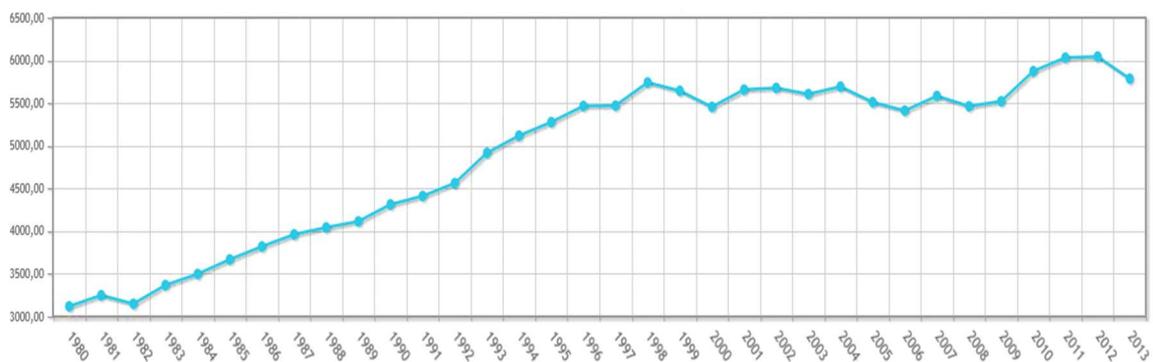
Ilustración 5 y 6.

Ilustración 5. Distribución etaria de la Mortalidad por Cáncer de Próstata en España en el año 2013



Tomada de <http://www.ine.es> (INE: Instituto Nacional de Estadística)

Ilustración 6. Evolución de la Mortalidad por Cáncer de Próstata en España. Fuente INE (Instituto Nacional de Estadística).



Tomada de <http://www.ine.es> (Instituto Nacional de Estadística)

Este descenso de mortalidad puede ser en parte debido a terapia de privación de andrógenos ya que ha presentado un incremento modesto, pero estadísticamente significativo en la supervivencia global. No obstante, se debe ponderar de manera individual el beneficio/riesgos de la privación androgénica durante toda la vida, ya que,

entre otros efectos secundarios, son conocidos los efectos que, tienen sobre el hueso pudiendo producir una pérdida acelerada del mismo (198,199).

Otro factor favorecedor de este descenso de la mortalidad consiste en un mayor cribaje oportunista mediante antígeno prostático específico (PSA), lo que supone sin duda un mayor número de diagnósticos de cáncer de próstata con el consiguiente aumento en el número de pacientes tratados (200).

El descenso de la mortalidad, junto con la mayor utilización de técnicas de diagnóstico precoz y el aumento de la longevidad de los varones hace que Granado de la Orden S et al, sugieran que es previsible que la prevalencia del cáncer de próstata continúe aumentando en España en los próximos años (197).

La mejora en la supervivencia de estos pacientes ha llevado al desarrollo de formas de osteoporosis que llegan a ser clínicamente importantes ya en los primeros años post-diagnóstico. Estudios previos en los pacientes con terapia de deprivación androgénica han mostrado una incidencia de osteoporosis del 42% y un aumento del riesgo relativo para fractura de cadera de 4 durante los siguientes cinco años de tratamiento (201,202).

Dada la frecuencia del cáncer de próstata y el descenso de DMO asociado a la deprivación androgénica Varsasvsky M et al, en su documento de consenso en el varón, recomiendan específicamente para los pacientes con cáncer de próstata: (184)

- Realizar DXA y valorar la existencia de fracturas vertebrales mediante radiología al inicio del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o tras la orquidectomía y cada 12 meses mientras persistan con agonistas de GnRH
- Comenzar tratamiento para la OP con denosumab o bifosfonatos en los pacientes con T-score < -2 o con antecedente de fractura por fragilidad y con en terapia de deprivación androgénica.
- Comenzar el tratamiento en pacientes con T-Score entre -1 y -2 y con terapia de deprivación androgénica en caso de que existan otros factores de riesgo para osteoporosis.
- Valorar el inicio de tratamiento en pacientes con T-Score entre -1 y -2 y con terapia de deprivación androgénica

Es importante tener en cuenta en la valoración de los varones con cáncer de próstata que las metástasis óseas constituyen un factor de confusión en la interpretación de los resultados de la DXA, ya que pueden estar aumentados por su carácter osteoblástico y sin embargo pueden ser factor de riesgo para fractura (203).

Teniendo en cuenta el progresivo aumento de la población diagnosticada con cáncer de próstata y su mayor longevidad, la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas constituyen una causa importante de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes. Una mayor implicación en el estudio de la osteoporosis y sus factores de riesgo es crucial en la mejora de la calidad de vida de estos enfermos y en la reducción de los costes sanitarios que conllevan las fracturas.

1.10.1. Clasificación del Cáncer de Próstata.

La clasificación y estadiaje del cáncer de próstata permite emitir recomendaciones de tratamiento en función del tipo de cáncer de próstata, facilita el diseño de ensayos clínicos en poblaciones de relativamente homogéneas y la comparación de datos clínicos y patológicos obtenidos de diferentes hospitales del mundo (204).

Existen diferentes maneras de clasificar el cáncer de próstata (204,205):

- Clasificación TNM, en función de la extensión del tumor, se le otorga una puntuación a la T, N o M: **Tabla 8.**
 - T: Tumor primario.
 - N: Afectación ganglionar
 - M: Metástasis a distancia.
- Clasificación Gleason, en función del grado histopatológico. Se evalúan los dos patrones celulares más frecuentes, definiendo en función de la prevalencia un patrón primario y uno secundario. A cada patrón se le asigna una puntuación de 1 a 5 de más a menos diferenciado, de la suma de ambos se obtiene el puntaje Gleason: (206,207,205)

- GX No es posible evaluar el grado de diferenciación.
- G1 Bien diferenciado: Gleason 2-4.
- G2 Moderadamente diferenciado: Gleason 5-6.
- G3-4 Pobremente diferenciado o indiferenciado: Gleason 7- 10
- La International Society of Urological Pathology (ISUP) propone (207):
 - Grado 1 ISUP: Gleason 2-6
 - Grado 2 ISUP: Gleason 7 (3 + 4)
 - Grado 3 ISUP: Gleason 7 (4 + 3)
 - Grado 4 ISUP: Gleason 8 (4 + 4 o 3 + 5 o 5 + 3)
 - Grado 5 ISUP: Gleason 9-10
- Clasificación según el estadio clínico o patológico:
 - Cáncer de próstata localizado
 - Cáncer de próstata localmente avanzado
 - Cáncer de próstata diseminado
- Clasificación en función del riesgo de recurrencia en el cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. Propuesta por la European Association of Urology (EAU) basándose en la previa de D'Amico et al: (204,208,209,210)
 - Bajo riesgo: Antígeno prostático específico (PSA) < 10 ng/mL, Gleason < 7 (Grado ISUP 1) y T1-2^a.
 - Riesgo intermedio: PSA 10-20 ng/mL o Gleason 7 (Grado ISUP 2/3) o T2b.
 - Riesgo alto:
 - PSA > 20 ng/mL o Gleason > 7 (Grado ISUP 4/5) o T2c.
 - Independientemente del PSA y Gleason si T3-4 o afectación ganglionar (N+)

Tabla 8. Clasificación TNM del cáncer de próstata

T: Tumor Primario	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente indetectable, no es palpable o visible por imágenes
	T1a Tumor incidental hallazgo histológico en el 5% o menos del tejido resecado
	T1b Hallazgo histológico incidental en más de 5% del tejido resecado
	T1c Los tumores identificados mediante biopsia con aguja (por ejemplo, debido a niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA))
T2	Tumor confinado en la próstata *
	T2a Tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
	T2b Tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos
	T2c Tumor afecta a ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática **
	T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral), que incluye microscópicamente el cuello de la vejiga
	T3b Afectación de vesículas seminales
T4	Tumor fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y / o la pared pélvica
N: Ganglios Linfáticos ***	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Afectación de ganglios linfáticos regionales.
M: Metástasis a Distancia ****	
MX	No se pudo evaluar la presencia de metástasis a distancia
M0	No presencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
	M1a Afectación de ganglios linfáticos no regionales
	M1b Afectación ósea
	M1c Otra localización

* Si tumor, en el estudio mediante biopsia con aguja se encuentra en uno o ambos, pero no es palpable ni visible en estudio de imágenes se clasifica como T1c.
** Invasión del vértice de la próstata, o en la cápsula prostática (pero no más allá), no está clasificado como pT3 sino como pT2.
*** Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis, que esencialmente son los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. La lateralidad no afecta la N-clasificación.
**** A más localizaciones, mayor categoría debe ser empleada.

Modificado de Prostate Cancer Guideline. 2016 European Association of Urology. [Online]. [consultado 2016 Mayo] <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

1.10.2. Tratamiento del Cáncer de Próstata.

Los diferentes tratamientos del cáncer de próstata se valoran en función de las características del propio cáncer de próstata y de la edad y comorbilidad del paciente.

Tratamiento diferido (vigilancia activa / espera en observación).

El cáncer de próstata es un tumor frecuente en varones mayores de 70 años, con una larga historia natural, que en muchas ocasiones se diagnóstica de forma precoz y que dada la edad a la que se presenta en muchas ocasiones compite con otras causas de fallecimiento. Se ha estimado que la mortalidad en pacientes con cáncer de próstata diagnosticados a través de screening y con Gleason 5-7 podría ser tan baja como 7% a los quince años de seguimiento. En consecuencia, es probable que algunos pacientes con CP no se beneficien de un tratamiento radical. En la práctica, la espera vigilante es la opción más razonable para los hombres con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y con una esperanza de vida de menos de 10 años (204,211,212,213).

Seguimiento Activo o Vigilancia Activa (Active Surveillance).

Tiene un enfoque curativo, así los pacientes con CP de riesgo muy bajo que no se someten a tratamiento en el momento diagnóstico, se someten a un seguimiento exhaustivo. En caso de que durante el seguimiento se produzca progresión o sospecha de progresión recibirán tratamiento con intención curativa. En el momento en que se postuló el seguimiento activo la intención era reducir el tratamiento excesivo en pacientes con CP de bajo riesgo clínicamente limitado (214,215).

Espera en observación o «watchful waiting».

Se basa en realizar un tratamiento no curativo sintomático en pacientes que no son candidatos para un tratamiento radical. En caso de que aparezca progresión de la enfermedad o aparición de síntomas se instaurará un tratamiento hormonal o paliativo (216).

Prostatectomía Radical.

La prostatectomía radical ha mostrado ventajas en cuanto a la supervivencia específica por CP del cáncer al compararlo con el tratamiento diferido, en los pacientes con diagnóstico reciente (217,218).

Por otro lado, si se compara la prostatectomía radical con la vigilancia activa, la prostatectomía presenta mayor incidencia de disfunción eréctil (80% Vs 45%) y de incontinencia urinaria (49% Vs 21%), mientras que la retención urinaria fue más frecuente en la actitud expectante (28% Vs 44%) (219).

La cirugía radical estaría indicada en tumores de hasta T2c, con expectativa de vida mayor de 10 años y aunque la edad biológica no es un criterio para no ofrecerla en general no se ofrece a pacientes mayores de 70 años. Podría ser una opción en pacientes jóvenes T3 (220).

La prostatectomía radical se puede realizar mediante cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva, laparoscópica o robótica (Da Vinci).

Radioterapia.

La radioterapia es una de las principales opciones de tratamiento del cáncer de próstata. La indicación clásica de la radioterapia son los pacientes con CP localizado de riesgo bajo e intermedio. Además, a día de hoy se recomienda la terapia de deprivación androgénica concomitante y adyuvante durante tres años para todos los pacientes con CP localmente avanzado que reciban tratamiento con radioterapia (221,222,223).

En los para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1-cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml) la eficacia de la radioterapia externa, la braquiterapia y la prostatectomía radical son semejantes (205).

Braquiterapia.

La braquiterapia es una alternativa a la prostatectomía radical o a la radioterapia externa y la radioterapia de intensidad modulada. La braquiterapia se puede utilizar junto con la radioterapia externa o en monoterapia en caso de estadios precoces. Los resultados del tratamiento entendidos como tasa de supervivencia global y recidiva local son comparables entre prostatectomía radical, radioterapia y braquiterapia. Si bien, la braquiterapia como monoterapia permite a muchos pacientes mantener sus funciones sexuales y causa una tasa más baja de incontinencia urinaria (224).

Terapia de Deprivación Androgénica.

El conocimiento actual sugiere que el crecimiento del tejido prostático está regulado por una red de hormonas y factores de crecimiento. En este crecimiento los andrógenos son fundamentales, por lo que la terapia de deprivación androgénica es muy importante para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico. La terapia de deprivación androgénica es uno de los tratamientos indicados para el cáncer de próstata y mejora la eficacia del mismo (199,225).

La terapia hormonal ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de próstata en los pacientes con cáncer de próstata avanzado. En pacientes con cáncer de próstata con alto riesgo metastásico, la supresión inmediata de andrógenos con un agonista de la LHRH administrada durante y después de la radioterapia externa ha demostrado mejorar la supervivencia general sin aumentar la toxicidad cardiovascular tardía (223,226).

Pagliariulo V et al en 2012 evaluaron el papel de la terapia de deprivación androgénica (ADT), los autores sugerían que, en hombres con enfermedad no metastásica, el uso de ADT primario como monoterapia no había mostrado un beneficio y no se recomendaba. Sin embargo, la ADT combinado con una dosis convencional de radioterapia para pacientes con enfermedad de alto riesgo podría retrasar la progresión y prolongar la supervivencia. En pacientes con enfermedad metastásica, existe un claro beneficio en términos de calidad de vida, reducción de la morbilidad asociada a la enfermedad y, posiblemente, supervivencia (227).

Jones CU et al estudiaron a los pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio T1b, T1c, T2a o T2b y un nivel de PSA de ≤ 20 ng/mL. En estos pacientes, el uso de ADT durante 4 meses antes y durante la radioterapia se asoció con una disminución significativa de la mortalidad específica por enfermedad y aumento de la supervivencia global. Según el análisis de riesgo post hoc, el beneficio se observó principalmente en hombres de riesgo intermedio (228).

Existen diferentes tratamientos que permiten la privación de andrógenos a los pacientes con cáncer de próstata (229):

- Orquiectomía: Elimina la producción de testosterona testicular.

- Agonistas de la LHRH o GnRH: Disminuye la secreción de testosterona de manera farmacológica.
- Estrógenos: Actualmente no empleado por sus efectos secundarios.
- Antiandrógenos: Bloquean la liberación de los andrógenos. No se emplean en monoterapia, su empleo es habitual al iniciar el tratamiento con agonistas LHRH porque evitan el efecto de la oleada de testosterona de los agonistas LHRH.
- Inhibidor del enzima CYP 17: Inhibe la producción de andrógenos por parte no sólo de los testículos sino también de las glándulas suprarrenales y del propio tejido prostático.

A pesar de su demostrado beneficio y que clásicamente se ha considerado bien tolerada, la ADT presenta algunos efectos secundarios significativos entre los que destacan disminución de la libido, sofocos, anemia, debilidad muscular, enfermedad cardiovascular, diabetes, la pérdida ósea y un mayor riesgo de fractura (227,230,231,232).

En una revisión de 2019, que estudió los efectos de la deprivación androgénica sobre la DMO se observaron disminuciones estadísticamente significativas de la DMO tanto en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. En ella recomiendan considerar el estudio de la DMO en los pacientes con cáncer de próstata con deprivación androgénica (233).

En los varones que reciben ADT para el cáncer de próstata no metastásico el denosumab se asoció con un aumento de la densidad mineral ósea en todas las localizaciones y una reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. En general, estas mejoras ocurrieron independientemente de las características iniciales, incluida la edad, la duración de la terapia de ablación hormonal y la DMO inicial (180,234).

1.11. Vitamina D y Cáncer de Próstata.

Diversos estudios epidemiológicos parecen sugerir un menor riesgo de sufrir algunos tipos de cáncer en función del nivel de Vitamina D. Un metaanálisis realizado en 2011

por Gandini S et al para valorar la asociación entre los niveles de vitamina D y cáncer colorrectal, mama, próstata y adenoma de colon se encontró una relación inversa entre los niveles séricos de Vitamina D y el cáncer colorrectal. No se encontró asociación para el cáncer de mama y de próstata (235).

La deficiencia de vitamina D puede ser un factor de riesgo para el cáncer de próstata; La forma hormonal, 1-25-dihidroxitamina D, parece inhibe la invasividad y tiene efectos antiproliferativos y antidiferenciativos en el cáncer de próstata. Además, la concentración sérica de 25-OH D puede servir como un biomarcador útil en la agresividad del cáncer de próstata (194,236,237).

En un reciente estudio, publicado en mayo de 2016, Brändstedt J et al, encuentran que niveles de vitamina D por encima de 85 nmol/L antes del diagnóstico de cáncer de próstata podría mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes (238).

En cuanto al tratamiento del cáncer de próstata, los ensayos clínicos con calcitriol o sus análogos sintéticos no son concluyentes. Aunque recientemente han surgido resultados alentadores en estudios piloto que muestran la eficacia de una dosis segura de suplementos de vitamina D3 para reducir la inflamación del tejido tumoral y la progresión del cáncer de próstata de bajo grado. Se necesitan futuros ensayos con tratamientos que incluyan análogos de calcitriol en combinación para valorar tanto la prevención como el tratamiento del cáncer de próstata (239).

2. Objetivos

2.1. Objetivos Principales.

Estudiar la incidencia de osteoporosis y probabilidad de fractura en aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sin enfermedad metastásica ósea durante el año 2012 en el área sanitaria de Lugo.

Estudiar la incidencia de fractura osteoporótica en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sin enfermedad metastásica ósea durante el año 2012, en el área sanitaria de Lugo al año, a los 3 y a los 5 años desde el diagnóstico del mismo.

2.2. Objetivos Secundarios.

Estudiar las características epidemiológicas de aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sin enfermedad metastásica ósea durante el año 2012, en el área sanitaria de Lugo.

Estudiar la prevalencia de déficit de Vitamina D en dicho grupo de pacientes.

Buscar la posible relación estacional entre el déficit de Vitamina D y la época del año en que se analiza la misma.

Estudiar la evolución de la DXA en los pacientes diagnosticados de OP en la citada cohorte al año de tratamiento con Denosumab.

Estudiar la evolución de la DXA en los pacientes diagnosticados de hipovitaminosis D al año.

Buscar relación entre las fracturas osteoporóticas observadas, la DXA y la Herramienta FRAX®.

Estudiar la adherencia al tratamiento para la osteoporosis de los pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata.

3. Material y Métodos

3.1. Diseño.

Diseñamos un estudio observacional descriptivo prospectivo para estudiar desde el punto del metabolismo óseo y probabilidad de fractura a todos aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, sin enfermedad metastásica, en el año 2012 y con un seguimiento hasta diciembre 2018.

Evaluamos la probabilidad de fractura de todos los sujetos de investigación mediante la Herramienta FRAX[®]. Con dicha herramienta se estima el riesgo de fractura osteoporótica en los próximos 10 años. Existe la posibilidad de calcularlo, tanto para el riesgo de fractura de cadera, como para el riesgo de fractura osteoporótica principal. La herramienta FRAX[®] permite la estimación del riesgo de fractura a los 10 años incluyendo o no el valor de la DXA. Para nuestro estudio hemos calculado la probabilidad de fractura sin el valor de la DXA y con el valor de la DXA (132).

Además de calcular ambos valores, tanto con DXA como sin DXA, en este trabajo se estimó la probabilidad de fractura mediante la Herramienta FRAX[®] tanto para fractura de cadera como para fractura osteoporótica mayor o principal. En la fractura osteoporótica mayor o principal se incluyen la fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro (132).

El diagnóstico de cáncer de próstata se realizó mediante biopsia y estudio anatomopatológico de la próstata. Tras el diagnóstico de cáncer de próstata se ofreció a todos los sujetos la participación en el estudio. Tras la realización del consentimiento informado, en caso de aceptación y firma se incluyó en el estudio.

Una vez incluidos en el estudio los pacientes son citados por los mecanismos habituales del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), sin realizar llamamientos o citaciones específicas, lo que permite que el estudio simule el seguimiento y práctica clínica habitual.

Se han planificado y realizado estudios de control y seguimiento durante un año como parte del trabajo de investigación. Además, a los a los 3 años y 5 años se analizaron y recogieron las fracturas por fragilidad presentes en la cohorte.

Para el posterior análisis se diseñó una base de datos que incluía variables epidemiológicas, clínicas y densitométricas implicadas en la osteoporosis y la probabilidad de fractura. El análisis se realizó siempre “con la intención de tratar”.

3.2. **Ámbito del Estudio.**

El Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) se encuentra situado en la ciudad de Lugo, capital de la provincia del mismo nombre.

La provincia de Lugo, aunque a nivel de gestión representa una estructura única (Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Lugo, Cervo y Monforte), a nivel organizativo se encuentra dividida en tres áreas sanitarias una norte, una sur y otra centro, con el Hospital da Costa, Hospital de Monforte y el Hospital Universitario Lucus Augusti como centros de referencia respectivamente. **Ilustración 7.**

Ilustración 7. Estructura de la EOXI Lugo, Cervo y Monforte.



Tomada de <http://xxilugo.sergas.es/Paxinas/web.aspx> Mayo 2016.

El Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) es el centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata para el área Centro de la Provincia de Lugo.

El área centro es la más poblada de las tres áreas sanitarias de la provincia, da una cobertura sanitaria a aproximadamente a 212.218 pacientes, 102.842 varones y 109.376 mujeres con una edad media de 45.1 años. La edad media de los varones en el área sanitaria de estudio fue de 46.4 años. Es una población de predominio rural, con gran dispersión geográfica y envejecida (240).

El servicio de urología del HULA atiende a todos los pacientes con sospecha de cáncer de próstata del área centro de Lugo. Este servicio se encargó del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata de los sujetos que participaron en el estudio.

3.3. Sujetos del estudio.

3.3.1. Selección de Pacientes.

El diagnóstico del cáncer de próstata se fundamenta en el examen histopatológico (241).

La biopsia transperineal y biopsia transrectal de próstata son las dos técnicas utilizadas para la obtención de material de estudio histopatológico en el contexto de la detección del cáncer de próstata. Dado que no se encontraron diferencias significativas en la tasa de detección del cáncer o complicaciones entre los dos enfoques, para nuestro estudio hemos incluido a todos los pacientes en los que se realiza cualquiera de las dos técnicas (242,243).

En nuestro centro de referencia el servicio de urología, de manera habitual realizó la biopsia inicial de próstata mediante la técnica transrectal con aguja gruesa, ya que no requiere anestesia espinal ni ningún otro proceso oneroso.

El resultado de estas biopsias fue revisado a través del programa informático de gestión clínica del Servicio Galego de Saúde (SERGAS) denominado IANUS.

En caso de que el resultado anatómico-patológico fuese positivo un urólogo le comunicó al paciente dicho resultado, le propuso tratamiento y seguimiento. Una vez realizada dicha consulta y a efectos de que no hubiese confusión entre el acto clínico y nuestro estudio, otro facultativo y en otra consulta ofreció a los pacientes la inclusión en el estudio.

La recogida de los datos clínicos incluidos en este trabajo se realizó a través de la historia clínica electrónica (IANUS), historia clínica en papel y diversas entrevistas realizadas físicamente en el HULA, para dicha recogida de datos se realizaron hojas de recogida de datos específicas, lo que permitió recoger todos los ítems necesarios.

3.3.2. Criterios de Inclusión.

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el año 2012 en el área de Lugo.

El diagnóstico del cáncer de próstata se realizó siempre por parte del servicio de urología del HULA.

Como criterio mínimo para diagnóstico del mismo fue la positividad para cáncer de próstata mediante estudio anatómo-patológico. Sólo fueron incluidos aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata. Se han descartado todos los pacientes con informe anatomopatológico de: (241,244):

- Benigno/negativo en cuanto a neoplasia maligna.
- Inflamación activa, negativo en cuanto a neoplasia maligna
- Hiperplasia adenomatosa/adenosis atípica, sin signos de neoplasia maligna.
- Inflamación granulomatosa, negativo en cuanto a neoplasia maligna.
- Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) de alto grado, negativo en cuanto a adenocarcinoma.
- PIN de alto grado con glándulas atípicas sospechosas de adenocarcinoma.
- Foco de glándulas atípicas/lesiones sospechosas de adenocarcinoma.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron de nuevo diagnóstico, por lo que ningún paciente recibía tratamiento previo para el cáncer de próstata.

A todos los pacientes se les solicita la participación en el estudio mediante consentimiento informado. Todos los pacientes aceptan y firman el consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio.

3.3.3. Criterios de Exclusión.

No se incluyen en el estudio los pacientes que al diagnóstico del cáncer de próstata ya presentasen enfermedad metastásica del mismo. La exclusión de enfermedad metastásica la realiza el servicio de urología en función de diversos parámetros entre los que destacan el antígeno prostático específico, los grados de Gleason y diversas pruebas de imagen como la gammagrafía ósea, la Tomografía Axial Computerizada, la Tomografía de Emisión de Positrones y la Resonancia Magnética Nuclear. Todos ellos empleados en la práctica clínica habitual para la estadificación del cáncer de próstata (245,246).

Como se explicó más pormenorizadamente en la introducción, el sistema de Gleason se basa en un patrón de diferenciación celular y un patrón de crecimiento del tumor a bajo aumento. Este sistema puntúa los dos patrones de crecimiento más frecuentes por separado. Estos dos patrones, se definen como primario (el patrón predominante) y secundario, en función de su prevalencia. Basándose en el grado de diferenciación de cada patrón se obtiene un valor entre 1 y 5, siendo 1 el más diferenciado y 5 el menos. Por tanto, el puntaje mínimo será 1+1 (2) y el máximo 5+5 (10). Este sistema permite predecir el curso clínico y pronóstico del paciente (247,248,249).

Grados de Gleason:

- Grado 1: Glándulas uniformes, bien diferenciadas, únicas con escaso estroma entre ellas. No se evidencia infiltración.
- Grado 2: Las glándulas presentan algo más de variabilidad de tamaño y forma, presentando más estroma entre las células con leve irregularidad en la periferia del nódulo.
- Grado 3: El tumor infiltra interiormente y entre las glándulas prostáticas no neoplásicas. Las glándulas son más pequeñas que en los grados anteriores, es el patrón más común.
- Grado 4: La característica diferenciadora con el grado 3 es la presencia de fusión entre las glándulas.
- Grado 5: El tumor infiltra de forma difusa, sin que se aprecie formación de glándulas.

Para la definición de extensión del cáncer de próstata se recomienda el sistema de estadificación TNM (T: Tumor Primario; N: Afectación Ganglionar; M: Metástasis a Distancia) de la Unión internacional contra el cáncer (UICC). Éste mide la extensión anatómica del cáncer, que puede ser pronóstica (250,251,252).

A efectos de nuestro estudio, se consideró para su inclusión a todo paciente en que se haya podido realizar estadiaje y cumpla el criterio T, N0 y M0.

Fue criterio de exclusión aquellos pacientes que no pudieron otorgar el Consentimiento Informado en el momento del diagnóstico de cáncer de próstata, bien estuviese incapacitado legalmente o no. No se aceptó la inclusión de pacientes con consentimiento informado por representación.

3.4. Comité de Ética e Investigación Clínica.

Este trabajo de investigación ha obtenido dictamen favorable por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica de Galicia con código de registro en dicho comité 2011/403.

Anexo K.

Este trabajo ha sido ha obtenido la viabilidad por la Comisión de Investigación del Hospital Lucus Augusti en virtud de la Resolución de 8 de febrero de 2012, del Instituto de Salud Carlos III. **Anexo L.**

3.5. Instrumentalización.

Todos los pacientes del estudio recibieron atención sanitaria a través del SERGAS. Este servicio de salud tiene un sistema informático de gestión clínica y de historia clínica

electrónica denominado IANUS. El IANUS es un sistema integrado que permite el acceso tanto a la historia clínica de atención primaria como a la historia clínica hospitalaria y a todas las radiografías que se realizan a los pacientes. Ello fue útil en algunas etapas del estudio, para poder realizar el seguimiento de pacientes.

El diagnóstico de osteoporosis se estableció en función de los factores de riesgo y la densitometría. La probabilidad de fractura fue estimada mediante la herramienta FRAX[®]. Se revisaron posibles fracturas por fragilidad a los 3 y 5 años. Esta revisión se realizó a través de IANUS.

Durante el desarrollo del estudio todos los pacientes fueron tratados del cáncer de próstata según la práctica clínica habitual y protocolos establecidos por el servicio de urología.

En el caso de que durante el desarrollo del estudio se sospechase o diagnosticase cualquier otra patología esta será tratada según la práctica clínica habitual. El diagnóstico de osteoporosis y sus complicaciones fue evaluado y tratado por un reumatólogo (CGP) del HULA.

Los sujetos han sido estudiados con la intención de tratar y se ha intentado que el diseño del estudio se pareciera lo más posible a la práctica clínica habitual. Por ello a todos los pacientes tras la primera visita se les entregaba la cita para la segunda, y en esta para la tercera. Para el estudio se ha realizado la citación a través de los mecanismos habituales de citación del HULA. No se realizaron llamamientos específicos, ni citaciones especiales. Tan sólo se programaron en función de las revisiones necesarias para completar el estudio. En caso de que el sujeto no acudiese a alguna entrevista se le consideró “pérdida”. Si se produjese el fallecimiento de un sujeto de investigación se consideraría como en el estudio hasta el día del exitus.

En el supuesto de que a lo largo del estudio se diagnosticase algún caso de OP este será tratado con medidas higiénico-dietéticas, Calcio, Vitamina D y antireasortivos o denosumab, salvo contraindicación.

La elección del denosumab se basa en que este tiene indicación para la OP en el varón y que ha demostrado disminuir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con cáncer de próstata no metastásico a tratamiento con deprivación androgénica. En tal circunstancia se acompañó siempre con suplementos de calcio y vitamina D. (180)

Aunque a priori, en caso de diagnóstico de OP se trataron con denosumab, si se considerase por parte de reumatología que fuese más pertinente otro fármaco, o el paciente tuviera otra preferencia, se empleó dicha medicación, siempre dentro de indicación y ficha técnica, considerando el mayor beneficio/riesgo del tratamiento.

En caso de que el paciente presentase déficit o insuficiencia de Vitamina D este será tratado con suplementos de Vitamina D según práctica clínica habitual por un reumatólogo experto, teniendo presente que dosis de 1.600 UI diarias o equivalentes son seguras y consiguen niveles adecuados en la mayoría de los pacientes (253,254).

3.5.1. Distribución de tareas.

En el estudio se ha contado con la participación del Servicio de Urología del HULA que ha sido el encargado del diagnóstico del cáncer de próstata y del ulterior tratamiento. Para ello se ha implicado a un urólogo de dicho servicio (JAPS) que facilitó la inclusión en el estudio de los pacientes. El seguimiento desde el punto de vista de urológico ha corrido a cargo del Servicio de Urología del HULA.

Nuestro trabajo también ha contado con la participación de un reumatólogo, que ha evaluado a todos los sujetos de investigación. Dicho reumatólogo fue el encargado del diagnóstico de OP, osteopenia, déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo. También ha pautado el tratamiento pertinente, basado en las últimas guías, evaluado el cumplimiento y realizado el seguimiento de dicho tratamiento.

Durante el desarrollo del estudio un médico de familia (JMC) se ha encargado de la coordinación del estudio, citación de los pacientes, diseño de bases de datos, etc....

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes fue realizado por un Médico de Familia y Reumatólogo que fueron los coordinadores y médicos responsables del proyecto. El reumatólogo fue encargado del diagnóstico, asignación y seguimiento del tratamiento osteoporótico.

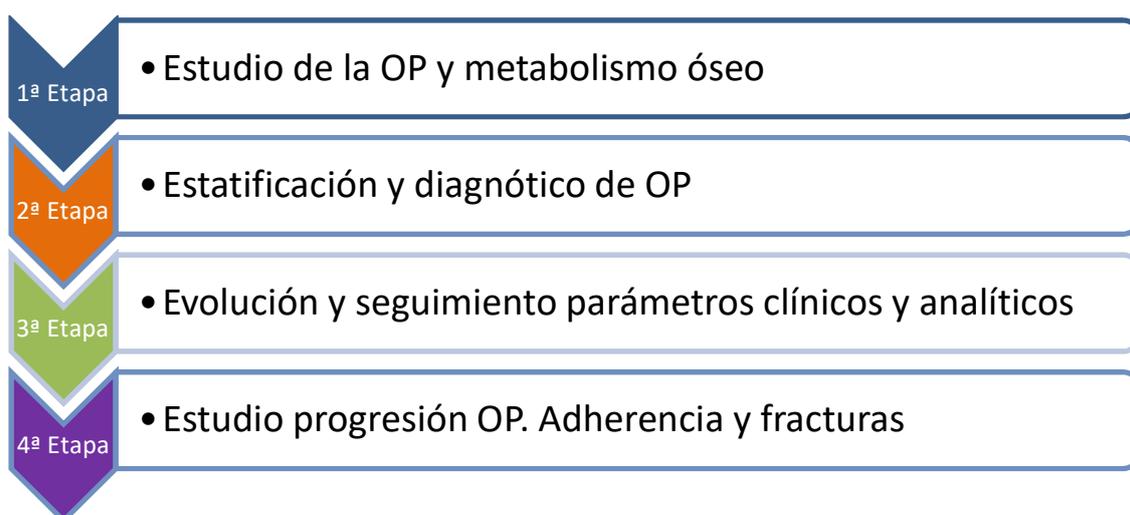
El servicio de urología del HULA fue encargado del seguimiento de los pacientes desde el punto de vista del cáncer de próstata.

La revisión de historia clínica a través de IANUS, búsqueda de fracturas y efectos secundarios fue realizada por un médico de familia. Este facultativo fue el encargado de hacer la revisión de las de la evolución de los sujetos de investigación en función de un seguimiento según práctica clínica habitual, con especial atención a fracturas osteoporóticas y cumplimiento terapéutico.

3.5.2. Etapas de desarrollo.

El estudio se planteó en 4 etapas. **Ilustración 8.**

Ilustración 8. Etapas del desarrollo del estudio



Donde OP: Osteoporosis

1ª Etapa

Inclusión en el estudio. Recogida de datos para estudio de la OP y metabolismo óseo mediante determinación de factores de riesgo de OP y densitometría en todos los pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata.

2ª Etapa

Estratificación de los factores de riesgo de OP, con especial sensibilidad a aquellos factores incluidos en la Herramienta FRAX® y escalas de riesgo de caída. En esta etapa se realiza el diagnóstico de OP y se pautó tratamiento en función de dichos factores de riesgo y hallazgos clínicos siguiendo práctica clínica habitual.

En el supuesto de que el paciente/sujeto de investigación precisase nuevos estudios, derivaciones a otros especialistas u tratamientos se realizaron siguiendo los cauces habituales, pero no por ello se retiró del estudio salvo que cumplierse los criterios de exclusión.

3ª Etapa

Estudio de la evolución de los parámetros clínicos y analíticos. En esta etapa se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se entrevistará a los mismo en busca de fracturas durante el estudio.

Además, se llevó a cabo seguimiento analítico (con énfasis en la Vitamina D), y técnicas de imagen, con especial de especial relevancia el DXA.

Se determinará la progresión de la osteoporosis y probabilidad de fractura.

4ª Etapa

Los investigadores se centraron en la revisión del IANUS. Los pacientes se manejaron en función de práctica clínica habitual. En la revisión del IANUS se buscaron las fracturas por fragilidad, el grado de adherencia al tratamiento y los posibles efectos secundarios de tratamientos prescritos.

3.6. Definición de Variables.

Para nuestro estudio se recogieron y analizaron diversos de factores de riesgo de osteoporosis. Se han descrito en la literatura en torno a 80 factores de riesgo de osteoporosis, sin embargo, este número tan elevado hace muy difícil la recogida de todos ellos. Además, Espallargues M et al, se demostraron que hasta el 60% de los supuestos factores de riesgo analizados mostraban falta de evidencia científica o tuvieron resultados contradictorios en su asociación con fracturas (71).

Así pues, con todo ello, para nuestro estudio hemos recogido los factores de riesgo que incluye la herramienta FRAX[®], que son en general factores de alto riesgo. Además, para la recogida de datos, estas variables epidemiológicas y clínicas han sido recogidas como se los considera en dicha herramienta (71,132).

3.6.1. Herramienta FRAX[®].

La herramienta FRAX[®] incluye: Edad, Sexo, Peso, Estatura, Fractura previa, Padres con fractura de cadera, fumador activo, tratamiento con glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, alcohol y DMO (132).

Se ha empleado la versión española de la calculadora FRAX[®] disponible gratuitamente y de modo libre a través de internet. El cálculo se ha realizado de dos formas para todos los pacientes, incluyendo del valor de la T-Score en la DMO de cuello femoral y sin incluirlo. **Ilustración 9.**

Ilustración 9. Imagen de herramienta cálculo FRAX para España

The screenshot shows the FRAX online tool interface. At the top, there is a red header with the FRAX logo and the text 'Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura'. Below the header is a navigation bar with links for 'Inicio', 'Herramienta de Cálculo', 'Tablas', 'FAQ', and 'Referencias', along with a language dropdown set to 'Español'. The main content area is titled 'Herramienta de Cálculo' and contains a questionnaire. The questionnaire asks for personal information (country, name, sex, weight, height) and medical history (previous fractures, family history, smoking, corticosteroids, arthritis, secondary osteoporosis, alcohol consumption, and femoral neck BMD). To the right of the questionnaire are conversion tools for weight (pounds to kg) and height (inches to cm). At the bottom right, a box displays the risk score '00736343' and a note: 'Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011'.

Tomada de Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX[®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura [online]; [citada 2019] Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

Fractura Previa

Para incluir el antecedente de fractura previa, esta debe ser la ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. También se incluyen como antecedente de fractura las fracturas vertebrales morfométricas (132).

El antecedente de fractura previa osteoporótica es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de ulteriores fracturas. Así pues, para poder incluir de manera fehaciente esta variable se ha realizado a todos los sujetos de investigación radiografías de columna dorso-lumbar a la inclusión en el estudio (132).

Se solicitó a todos los sujetos de investigación una Radiografía simple en proyecciones antero-posterior y lateral de columna dorso-lumbar. Ello permitió detectar fracturas morfométricas no clínicas, de las que el sujeto no tuviese conocimiento y que tampoco estuviesen recogidas en la historia clínica.

Todas las radiografías de columna dorso-lumbar han sido valoradas por un reumatólogo experto que decidió la presencia de fractura basándose en la experiencia clínica y en el método semicuantitativo de acuerdo con la clasificación de Genant, basado a su vez en la evaluación de la morfología del cuerpo vertebral. Este es uno de los métodos más útiles para el diagnóstico de las fracturas vertebrales (103,104).

Así, con este método visual, la fractura vertebral viene definida como:

- Pérdida de al menos un 20% de la altura vertebral global o, en su porción anterior (lo más frecuente), media o posterior, con respecto a la vértebra adyacente.
- Disminución de más de 4 mm la altura vertebral con respecto a los controles previos.

En caso de duda se recurrió al servicio de radiología para valoración de las radiografías de columna dorso-lumbar.

Padres con Fractura de cadera

Para el antecedente de padres con fractura de cadera se realizaron preguntas específicas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente (132).

Tabaco

Se consideró fumador a aquel sujeto de investigación que fumaba tabaco en el momento de la inclusión en el estudio. En la herramienta FRAX® no se toma en consideración la carga tabáquica y los cálculos asumen una exposición promedio. Dado que en el estudio se ha empleado herramienta FRAX® para estimar el riesgo de fractura no se recogió sistemáticamente el consumo en paquetes/año. Sin embargo, a la hora de tomar decisiones clínicas se ha empleado la práctica clínica habitual para diferenciar exposiciones mayores o menores (132).

Tratamiento con Corticoides

La variable “corticoides” se ha considerado presente, en caso de que el sujeto de investigación estuviese tomando corticoides en el momento de la inclusión en el estudio o los hubiese tomado previamente durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisona al día o más. Al igual que en el tabaco, el efecto del empleo de corticoides es dependiente de la dosis; esto es, a mayor exposición mayor riesgo. También al igual que en el caso del tabaco este hecho no se ha tomado en consideración ya que los cálculos de la herramienta FRAX® asumen una exposición promedio. Ello no fue óbice para que se tuviese en cuenta este hecho si se considerase que pudiera tener relevancia clínica para el paciente (132).

Artritis Reumatoide

Se ha considerado la presencia de Artritis Reumatoide si el sujeto de investigación ya presentaba este diagnóstico a la inclusión en el estudio.

Osteoporosis Secundaria

Hemos incluido la variable Osteoporosis Secundaria como presente en el caso de que el sujeto de investigación padeciese a la inclusión en el estudio un trastorno fuertemente asociado a la OP. Para ello se ha interrogado y se ha revisado explícitamente la historia clínica del sujeto en busca de diabetes mellitus tipo I (insulinodependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo, malnutrición crónica, malabsorción crónica o hepatopatía crónica. Todo ello así recogido en la Herramienta FRAX® (132).

Consumo de Alcohol

En cuanto al consumo de alcohol, al igual que las variables previas, se ha utilizado como referencia los criterios de la Herramienta FRAX®, esto es, un sujeto que a la inclusión en el estudio consumiese 3 o más dosis de alcohol por día [la dosis de alcohol aproximada equivaldría a una caña de cerveza (285ml), una copa de licor (30ml), una copa de vino de tamaño mediano (120ml), o 1 copa de aperitivo (60ml)]. Al igual que el hábito tabáquico y el consumo de corticoides, es sabido, que el alcohol es un factor dosis dependiente. Pero, dado que la Herramienta FRAX® no recoge la dosis diaria, sino que estima un valor promedio, en nuestro estudio no se ha recogido la dosis de forma explícita, aunque si se ha valorado desde un punto de vista clínico (132).

3.6.2. Densitometría.

En cuanto a la DMO estimada mediante DXA hemos solicitado a todos los pacientes una DXA a la inclusión en el estudio tanto de cuello femoral como de columna lumbar.

Para la estimación del riesgo de fractura mediante la Herramienta FRAX[®] se introdujeron todos los valores de DXA de cuello femoral en forma de T-Score.

En nuestro estudio para estimar la DMO se ha empleado el densitómetro GE Lunar Modelo DPX-NT con software enCORE[™] 2011 (versión 13.6) con la opción de software añadida de CoreScan que calcula el volumen y la masa del tejido adiposo visceral de la región abdominal. Este software ha sido diseñado para su uso con una población masculina o femenina de 18 a 90 años con un IMC entre 18.5 y 90 (excluyendo mujeres embarazadas). (excluyendo mujeres embarazadas). (255). **Ilustración 10 y 11**

Ilustración 10. Densitómetro GE Lunar Modelo DPX PRO del HULA.



Ilustración 11. Densitómetro GE Lunar Modelo DPX PROTM del HULA.



3.6.3. Determinaciones de Laboratorio.

Hemos realizado un conjunto de determinaciones de laboratorio que permitieron detectar situaciones o trastornos con capacidad para influir en el metabolismo óseo del paciente. Entre estos parámetros se solicitaron: Hemograma, Vitamina D, Velocidad de Sedimentación Glomerular (VSG), función renal, función hepática, colesterol (Total/LDL/HDL), albumina, calcio, magnesio fósforo, fosfatasa alcalina.

Los valores de referencia óptimos para todos los hallazgos analíticos han sido proporcionados por nuestro laboratorio de referencia.

Función Renal.

La función renal se puede estimar mediante diferentes ecuaciones, [Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)]. Nuestro laboratorio empleó la fórmula del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, (CKD-EPI) que ha demostrado ser más precisa que la MDRD (256,257,258). **Tabla 9.**

Tabla 9. Cálculo para la Estimación del Filtrado Glomerular mediante la fórmula del grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

Raza Blanca y otras razas		
Mujeres	Si creatinina ≤ 62	$FG = 144 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-0,329}] \times 0,993^{edad}$
	Si creatinina > 62	$FG = 144 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$
Hombres	Si creatinina ≤ 80	$FG = 141 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-0,411}] \times 0,993^{edad}$
	Si creatinina > 80	$FG = 141 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$
Raza Negra		
Mujeres	Si creatinina ≤ 62	$FG = 166 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-0,329}] \times 0,993^{edad}$
	Si creatinina > 62	$FG = 166 \times [(creatinina/88,4/0,7)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$
Hombres	Si creatinina ≤ 80	$FG = 163 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-0,411}] \times 0,993^{edad}$
	Si creatinina > 80	$FG = 163 \times [(creatinina/88,4/0,9)^{-1,209}] \times 0,993^{edad}$

Modificado de: Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. Madrid Nefrología 2010;30(2):185-94

Vitamina D.

La cuantificación del calcidiol sérico se considera desde hace años como el mejor índice para evaluar la reserva de vitamina D del organismo. Aunque no existe un consenso absoluto para distinguir los estados de deficiencia y de suficiencia de vitamina D normalmente se utilizan puntos de corte basados en los valores séricos de calcidiol como método de diagnóstico. No obstante, y aunque no haya consenso sobre la definición de hipovitaminosis D, se observa una tendencia a considerar un punto de corte mayor a partir de la cual se establece su deficiencia (21).

Los rangos de referencia para la Vitamina D se han basado en diferentes estudios poblacionales y por tanto cambian en función de diversas situaciones como la exposición solar y la ingesta de Vitamina D (87,78).

En nuestro estudio se han categorizado a los pacientes en función de los puntos de corte ofrecidos por nuestro laboratorio, que se encuentran en concordancia con los presentados por la literatura científica actual (23,259).

Los valores de referencia de nuestro laboratorio son:

- Suficiencia: Vitamina D 30-100 ng/mL
- Insuficiencia: Vitamina D ≥ 10 y < 30 ng/mL
- Deficiencia: Vitamina D < 10 ng/mL

Al estar la síntesis de vitamina D en relación con el grado de insolación, hemos categorizado la variable Vitamina D en función de la estación del año en que se tomó la muestra (primavera, verano, otoño e invierno) (86).

3.6.4. Indicaciones de Tratamiento Farmacológico para la Osteoporosis.

En nuestro estudio la indicación de tratamiento farmacológico fue realizada en función del riesgo absoluto de fractura y tras una información detallada de ventajas y riesgos. El tratamiento farmacológico se ofreció a los pacientes basándose en el conocimiento científico actual y la práctica clínica habitual. Se ofreció tratamiento a (61,34,143):

- Pacientes con fractura por traumatismo de baja intensidad, independientemente de edad, factores de riesgo y valor de DMO.
- Pacientes con osteopenia y al menos 2 factores de riesgo mayores de fractura.
- Osteoporosis (T-score $\leq 2,5$ DE) en columna y/o fémur), valorando siempre los factores de riesgo. En este caso, el uso del algoritmo FRAX[©] ayudó a la toma de decisiones para considerar la instauración de un tratamiento farmacológico.
- Pacientes en tratamiento con glucocorticoides en dosis ≥ 5 mg/día de prednisona o equivalente, durante ≥ 3 meses, independientemente de su DMO.
- Pacientes que presenten al menos 2 factores de riesgo mayores de fractura, independientemente de su DMO, si presentaron imposibilidad de realizar DXA.
- Pacientes con valores de FRAX de fractura osteoporótica mayor/principal $\geq 10\%$ o de cadera $\geq 3\%$.

No obstante, un reumatólogo individualizó dicha decisión en función de los antecedentes personales, la valoración riesgo/beneficio y las preferencias del paciente.

3.6.5. Tratamiento antireabsortivo: Denosumab.

Hemos elegido el tratamiento con Denosumab dado que ha demostrado, en los hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata no metastásico, un significativo y consistentemente aumento de la densidad mineral ósea en todas las localizaciones y una reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea incluso en los hombres con mayor riesgo para la pérdida ósea y las fracturas. Además, los pacientes con un T-score bajo parecen ser los más beneficiados de recibir el tratamiento con denosumab (180,260,261,262).

3.7. Recogida de datos.

3.7.1. Variables a la inclusión. (0 meses).

- Fecha Primera Visita
- Fecha de Nacimiento.
- Edad.
- Peso
- Estatura.
- IMC
- Fractura Previa.
 - Fractura Vertebral.
 - Fractura Cuello Femoral.
 - Fractura Colles
 - Otras Fracturas.
- Fumador
- Corticoides.

- Artritis Reumatoide
- Osteoporosis Secundaria
- Consumo de alcohol
- DXA Cuello femoral
- DXA Columna vertebral
- FRAX Cuello femoral sin DXA
- FRAX Major Osteoporotic/ Fractura principal sin DXA
- FRAX Cuello con DXA
- FRAX Major Osteoporotic/ Fractura principal con DXA
- Calcio
- Vitamina D
- Fecha de analítica
- PTH
- Fosfato
- Diagnostico Osteoporosis.
- Diagnostico déficit Vitamina D
- En tratamiento para el metabolismo óseo
 - Denosumab
 - Calcio y Vitamina D
 - Vitamina D
- Tratamiento prescrito para el cáncer de próstata por el servicio de urología.
 - Seguimiento activo, espera en observación,
 - Radioterapia externa
 - Braquiterapia
 - Cirugía externa
 - Terapia de deprivación androgénica

3.7.2. Variables segunda visita. (6 meses).

- Fecha Segunda Visita
- Fecha de Nacimiento.
- Nuevas fracturas
 - Fractura Vertebral
 - Fractura Cuello Femoral
 - Fractura Colles
 - Otras Fracturas.
- Calcio
- Vitamina D
- Fecha de analítica
- PTH
- Fosfato
- Diagnostico Osteoporosis.
- Diagnostico déficit Vitamina D
- En tratamiento para el metabolismo óseo
 - Denosumab
 - Calcio y Vitamina D
 - Vitamina D
- Tratamiento prescrito para el cáncer de próstata por el servicio de urología.
 - Seguimiento activo, espera en observación,
 - Radioterapia externa
 - Braquiterapia
 - Cirugía externa
 - Terapia de deprivación androgénica

3.7.3. Variables Tercera Visita. (12 meses).

- Fecha 3ª Visita
- Nuevas fracturas: Fractura Vertebral, Fractura Cuello, Femoral, Fractura Colles, Otras Fracturas.
- DXA de Cuello femoral
- DXA Columna vertebral
- FRAX Cuello sin DXA
- FRAX Major Osteoporotic/ Fractura principal sin DXA
- FRAX Cuello con DXA
- FRAX Major Osteoporotic/ Fractura principal sin DXA
- Calcio
- Vitamina D
- PTH
- Fosfato
- Diagnostico Osteoporosis.
- Diagnostico Déficit Vitamina D
- En tratamiento para el metabolismo óseo
 - Denosumab
 - Calcio y Vitamina D
 - Vitamina D
- Tratamiento prescrito para el cáncer de próstata por el servicio de urología.
 - Seguimiento activo, espera en observación,
 - Radioterapia externa
 - Braquiterapia
 - Cirugía externa
 - Terapia de deprivación androgénica

3.7.4. Variables a los 3 y 5 años.

A partir de los 12 meses el seguimiento de estos pacientes se ha realizado tan sólo desde el punto de vista de las necesidades clínicas de los mismos y según práctica clínica habitual. En caso de que se considerase pertinente fueron dados de alta por el servicio de reumatología para su seguimiento por su médico de atención primaria o especialistas necesarios.

A los 3 años del inicio del estudio se revisaron todas las historias clínicas electrónicas de los pacientes para estudiar las fracturas osteoporóticas ocurridas durante ese periodo.

A partir de los 12 meses la labor de los investigadores se centró en la revisión de la historia clínica electrónica (IANUS) en busca de las variables “duras” (fracturas por fragilidad) de la OP.

Se ha revisado la historia clínica electrónica de todos los sujetos de investigación, con especial atención a todas las radiografías realizadas en los últimos 3 y 5 años. Además de la información clínica en relación a las fracturas que permitiese caracterizar dicha fractura como osteoporótica (por fragilidad) o no.

Durante la revisión se comprueba recogida de tratamientos en la farmacia a través de IANUS, también se realiza búsqueda de comentarios en historia con respecto a la adherencia a los tratamientos pautados (Ca, vitamina D y Denosumab)

3.8. Análisis Estadístico.

En nuestro estudio se han analizado diversas variables continuas. Para su análisis en primer lugar se ha establecido el ajuste a la normalidad de dichas variables. Este ajuste a

la normalidad se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (KS) ajuste con corrección de Lilliefors.

Si la distribución de la variable se ajustó a la normalidad el estadístico de tendencia central de elección para definir la distribución es la media y el de dispersión es la desviación estándar. En el caso de las variables con distribución normal, a lo largo del estudio ofreceremos como resultados las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes.

Por otra parte, en caso de que no se ajuste a la normalidad, el estadístico de tendencia central de elección es la mediana, y el de dispersión es el Rango Intercuartil. En el caso de las variables con esta distribución a lo largo del estudio ofreceremos las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes.

Los resultados de nuestro estudio para las variables categóricas se explicitan como frecuencia absoluta y porcentaje.

Para comparar las variables continuas (medias) se ha empleado la t de Student y para las frecuencias el Chi Cuadrado. Las correlaciones se analizaron mediante el coeficiente de Pearson.

Se ha considerado estadísticamente significativa si el p valor es $< 0,05$.

Para la elaboración de la base de datos se empleó el programa Excel.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 19.0 y Software Estadístico R versión 3.2.2.

4. Resultados

4.1. Características Epidemiológicas.

De los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, 83 cumplieron los criterios de inclusión en el estudio.

La edad media de los pacientes al diagnóstico del cáncer de próstata fue de 67 años con una desviación estándar o desviación típica (DE) de 6,69. El paciente más joven del estudio presentó a la inclusión en el mismo una edad de 52 años y el de mayor edad 84 años.

En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC) resultó una media de 28,28 y una DE de 3,73. El IMC mínimo fue de 16,7 y el máximo de 37,6.

Tan sólo uno (1,2%) de los pacientes estaba en tratamiento para la osteoporosis antes de comenzar el estudio

4.2. Fracturas Previas.

En nuestro estudio 25 (30,1%) pacientes presentaron fracturas osteoporóticas previas. De ellos 22 sujetos (26,5%) presentaban fracturas vertebrales, 2 (2,4%) habían tenido fracturas de cuello femoral, 2 (2,4%) fractura de antebrazo distal y 8 (9,6%) otros tipos de fracturas.

Sólo uno (1,2%) de los sujetos recibía, antes de la inclusión en el estudio, tratamiento antiosteoporótico. Esto significa que sólo el 4% de los pacientes con fractura osteoporótica previa estaban o habían recibido tratamiento antiosteoporótico.

4.3. Otros Factores de Riesgo Osteoporosis.

En la **Tabla 10** se muestran los factores de riesgo de osteoporosis con especial referencia a los FR incluidos en la herramienta FRAX[®].

Tabla 10. Factores de riesgo osteoporosis

Factor de Riesgo	Número absoluto	Porcentaje %
AF Fracturas por Fragilidad	16	19,3
Fumador	19	22,9
Corticoides	1	1,2
Artritis Reumatoide	1	1,2
Consumo Alcohol	22	26,5
Osteoporosis Secundaria	2	2,4

Donde AF: Antecedentes familiares de padre o madre con fractura de cadera por fragilidad.

Dieciséis sujetos (19,3%) de investigación tenían antecedentes familiares (padre o madre) de fractura de cadera por fragilidad.

Considerando el hábito tabáquico, 19 presentaron dicho factor de riesgo lo que corresponde a un 22,9%. Veintidós sujetos presentaron el factor de riesgo “consumo de alcohol” según la herramienta FRAX[®].

Un paciente (1,2%) continuaba en tratamiento con corticosteroides en el momento de la inclusión en el estudio o bien los ha tomado durante más de tres meses.

Un participante (1,2%) presentaba el diagnóstico de artritis reumatoide.

De entre los factores de riesgo recogidos por la herramienta FRAX®. El factor de riesgo de osteoporosis recogido más prevalente en nuestra población de estudio fue el consumo de alcohol, entendido como el paciente que consume 3 o más dosis de alcohol por día. Un total de 22 participantes (26,5%) reconocieron dicho consumo.

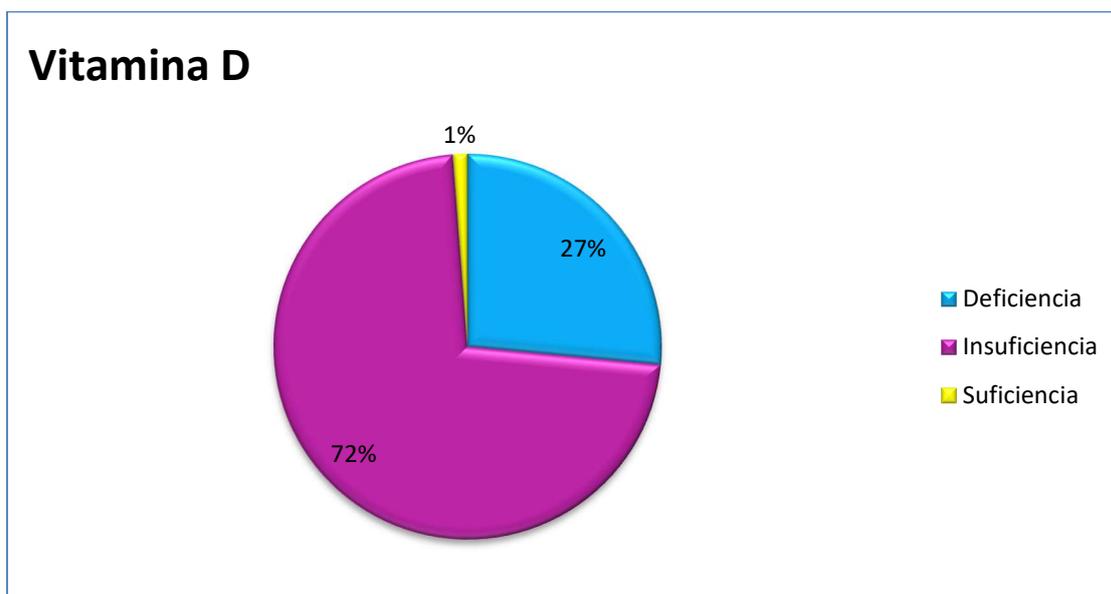
Dos (2,4%) se fueron consideraron como que tenían Osteoporosis Secundaria.

4.4. Vitamina D.

A todos los pacientes, se les solicitó determinación de Vitamina D a la inclusión en el estudio. No hubo ninguna pérdida para esta variable. El valor medio fue de 13,67 ng/mL, la mediana fue de 12,4 ng/mL, la desviación estándar fue de 5,99, un mínimo de 4,60 y un máximo de 42,80. Rango intercuartílico de 9.6-16,7.

Se categorizaron los resultados observados en función de los niveles de referencia de nuestro laboratorio, 22 pacientes (26,5%) tenían Deficiencia de Vitamina D, 60 pacientes (72,3%) tenían Insuficiencia de Vitamina D y un paciente (1,2%) tenía Vitamina D normal. **Ilustración 12.**

Ilustración 12. Clasificación de los pacientes en función de su concentración de Vitamina D a la inclusión en el estudio



Dónde: Deficiencia si Vitamina D <10 ng/ml, Insuficiencia Vitamina D \geq 10 y < 30 ng/mL y Suficiencia 30-100 ng/mL.

Clasificación y puntos de corte en función de, Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(5): p. 215-23. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc).* 2014; 142(3): p. 125-31.

Así pues, de los 83 participantes en el estudio 82 sujetos presentaron valores de Vitamina D por debajo de lo normal. Lo que supone que un 98,8 % presentaron hipovitaminosis D a la inclusión en el estudio.

Dado que es bien conocido que la síntesis de vitamina D está en relación con el grado de insolación hemos categorizado la variable Vitamina D en función de la estación del año en que se tomó la muestra (primavera, verano, otoño e invierno).

Así al categorizar la vitamina D en función de la estación del año observamos una media de 12,86 para la primavera, 13,53 para el verano, 14,94 para el otoño y 13,97 para el invierno. Se obtuvieron unas medianas de 11,0, 11,0, 14,9 y 13,3 respectivamente.

Tabla 11.

Se analizó con el Test de Kruskal-Wallis la posible existencia de diferencias entre las concentraciones séricas de Vitamina D en función de la estación del año y no hubo diferencias estadísticamente significativas. ($p = 0,299$).

Tabla 11. Valores vitamina D en función de la época del año

Estación del año	Media	DE	Mediana	R. Intercuartil
Primavera	12,86	5,82	11,0	8,3-17,95
Verano	13,53	7,91	11,0	9,55-15,27
Otoño	14,94	5,27	14,9	12,8-18,3
Invierno	13,97	4,85	13,3	10,4-15,6
Sig. Estadística	P = 0,299: No hubo diferencias significativas			

Vitamina D expresada en ng/mL

4.5. Pruebas de Laboratorio.

Para la calcemia el valor medio fue de 9,81 mg/dL una mediana de 9,70 mg/dL una desviación típica de 0,90, un valor mínimo de 8,70 mg/dL y un máximo de 16,60 mg/dL. Rango Intercuartílico 9,40-10,00. **Tabla 12**

La PTH a la inclusión en el estudio presentó un valor medio de 61,98 pg/mL, una mediana de 57,15 pg/mL un valor máximo de 159 pg/mL, una desviación típica de 28,94 y un valor mínimo de 12 pg/mL. **Tabla 12.**

Para el fosfato nuestro estudio tuvo un valor medio de 3,30 mg/dL, una mediana de 3,30 mg/dL, una desviación típica de 0,55 mg/dL, con un valor mínimo de 1,83 mg/dL y un máximo de 4,70 mg/dL. Rango Intercuartílico 2,90-3,80. **Tabla 12.**

La determinación del magnesio a la inclusión en el estudio tuvo una media de 1,99 mg/dL, una mediana de 2,03 mg/dL una DE de 0,20983 un mínimo de 1,45 mg/dL y un máximo de 2,50 mg/dL. Rango Intercuartílico 1,86-2,14. **Tabla 12.**

Tabla 12. Resultados determinaciones de laboratorio

	VitD	Ca	PTH	P	Mg
N	83	70	82	71	77
Media	13,69	9,81	61,98	3,30	1,99
Mediana	12,40	9,70	57,15	3,30	2,03
Moda	11,00	9,40	27	3,40	2,02
Desviación típica	5,99	0,90	28,94	0,55	0,21
Varianza	35,84	0,82	837,47	0,31	0,04
Mínimo	4,60	8,70	12	1,83	1,45
Máximo	42,80	16,60	159	4,70	2,50
Percentil 25	9,50	9,40	40,80	2,90	1,86
Percentil 50	12,40	9,70	57,15	3,30	2,03
Percentil 75	17,20	10,00	76,00	3,80	2,14

Donde VitD: Vitamina D; Ca: Calcio; PTH: Paratohormona; P: Fosfato; Mg: Magnesio. Los valores se expresan en: Vitamina D: ng/mL Calcio mg/dL; PTH: pg/mL, Fosfato: mg/dL; Magnesio: mg/dL

Para estudiar la calcemia hemos clasificado dichos resultados en función de los valores de referencia de nuestro laboratorio. Así se considera normocalcemia los valores de 8,7-10,4 mg/dL, hipocalcemia los menores a 8,7 mg/dL e hipercalcemia los valores por encima de 10,4. En función de esta categorización ningún paciente presentó hipocalcemia. El 95,7% presentaron valores plasmáticos de calcio normales. Tres pacientes presentaron hipercalcemia a la inclusión en el estudio.

Hemos categorizado la PTH en función de los valores de referencia de nuestro laboratorio (14,0-72,0 pg/mL). Por consiguiente, se considera PTH normal los valores incluidos en el rango 14,0-72,0 pg/mL, PTH baja si $< 14,0$ y PTH Elevada si $PTH > 72,0$. Con estas consideraciones, el 1,2% tenían PTH baja. El 69,5 % tenían la PTH Normal y el 29,3% tenía PTH elevada.

Al igual que para los parámetros anteriores hemos clasificado los resultados de fosfato plasmático en función de los valores de referencia de nuestro laboratorio, que se considera normal 2,4-5,1 mg/dL. Se considera fosfato bajo $< 2,4$ y elevado $> 5,1$. En función de estos valores en nuestro estudio 4,2% presentaron fosfato bajo y el 95,8% normal. Ningún paciente que participó en nuestro trabajo presentó el fosfato elevado.

El mismo proceso ha sido realizado para estudiar el Magnesio cuyos niveles de referencia son 1,8-2,4 mg/dL. Considerando hipomagnesemia $< 1,8$ mg/dL e hipermagnesemia $> 2,4$ mg/dL. Resultado de esta clasificación un 18,2% de sujetos presentaron hipomagnesemia, un 80,5% magnesio normal y un 1,3% de los participantes hipermagnesemia.

4.6. Densitometría.

A todos los pacientes de nuestro estudio, se les solicitó una DXA de cuello femoral y otra de columna lumbar, tanto a la inclusión en el estudio, como al año. También se realizó la solicitud de la DXA siempre que fuera necesario según práctica clínica habitual durante el proceso de seguimiento del paciente.

Aunque a todos se les solicitó DXA de cuello femoral, 4 (4,82%) de ellos no realizaron dicha prueba y se consideraron pérdidas para esta variable. Un paciente tenía, a la inclusión en el estudio, prótesis bilateral de cadera por lo que consecuentemente no se pudo realizar DXA de cuello femoral. Así pues, la densitometría de cuello femoral, a la inclusión en el estudio, mostró un valor medio de T-1,13, una Mediana de T-1,20 y una

Desviación típica de 1,04. El valor mínimo de la DXA de cuello femoral en nuestro estudio fue de T -4,10 y el máximo de T 1,10.

Se clasificaron los resultados de la DXA de Cuello Femoral en función de la clasificación de la Osteoporosis de la OMS: 7 pacientes (8,9%) presentaban osteoporosis densitométrica, 42 (53,9%) osteopenia y 30 (38%) tuvieron una DXA normal. En conjunto 49 pacientes presentaron una DXA de cuello femoral por debajo de lo normal lo que supone que un 62% tuvieron una DXA de cuello femoral por debajo de lo normal.

Tabla 13.

Tabla 13. DXA Cuello Femoral a la Inclusión en el Estudio. Categorizado en función de la clasificación OMS.

	Número de Sujetos	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
OP DXA cuello	7	8,4 %	8,9 %	8,9 %
Osteopenia DXA cuello	42	50,6 %	53,2 %	62,0 %
Normal DXA cuello	30	36,1 %	38,0 %	100 %
Válidos	79	95,2 %	100 %	
Pérdidas	4	4,8 %		
Total	83	100 %		

Dónde: OP: Osteoporosis

Al igual que con la DXA de Cuello Femoral a todos se les solicitó DXA de columna lumbar. Tres sujetos de investigación, lo que correspondió al 3,63% de ellos no realizaron dicha prueba. Así pues, la densitometría de columna lumbar, a la inclusión en el estudio, muestra un valor medio de T-1,32, una Mediana de T-1,23 y una Desviación típica de 1,57. El valor mínimo de la DXA de cuello femoral en nuestro estudio fue de T -5,4 y el máximo de T 2,20.

Se categorizaron los resultados de la DXA de Columna Lumbar como con los resultados de la DXA de Cuello Femoral. Esto es, en función de la clasificación de la

Osteoporosis de la OMS, 19 pacientes (23,8%) presentaron osteoporosis densitométrica, 27 (33,8%) osteopenia y 34 (42,5%) tuvieron una DXA normal. En conjunto 46 pacientes presentaron una DXA de cuello femoral por debajo de lo normal lo que supone un 57,5%% tuvieron una DXA de columna lumbar a la inclusión en el estudio por debajo de lo normal. **Tabla 14.**

Tabla 14. DXA Columna Lumbar a la Inclusión en el Estudio. Categorizado en función de la clasificación OMS.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
OP DXA columna	19	22,9 %	23,8 %	23,8 %
Osteopenia DXA columna	27	32,5 %	33,8 %	57,5 %
Normal DXA columna	34	41 %	42,5 %	100 %
Válidos	80	96,4 %	100 %	
Pérdidas	3	3,6 %		
Total	83	100 %		

Dónde: OP: Osteoporosis

4.7. Herramienta FRAX.

A todos nuestros pacientes se les ha calculado la herramienta FRAX® para estimar el riesgo de fractura. Todas las variables FRAX® a la inclusión en el estudio tuvieron una distribución no paramétrico o no Normal. Es por ello que, para el estudio de estas variables, fue mejor tener en cuenta como medida de tendencia central la mediana.

El riesgo de Fractura de Cuello Femoral estimado con la herramienta FRAX®, sin incluir la DXA, a la inclusión, no ha tenido ninguna pérdida. Ha presentado una mediana de 0,90 % a los 10 años, una media de 1,90 % y la desviación típica de 3,15. Rango intercuartílico 0,50-2,30.

Por otra parte, para el riesgo de Fractura Mayor Osteoporótica estimado mediante la herramienta FRAX[®] sin DXA, también a la inclusión en el estudio, tampoco hubo ninguna pérdida. La mediana para esta variable fue de 3.3%, con una media de 4.26% y una desviación típica de 3,72. Rango Intercuartílico 2,10-5,70. **Tabla 24.**

En cuanto a los riesgos de fractura estimados con la herramienta FRAX incluyendo la DXA hemos tenido 4 pérdidas. Todas ellas por la ausencia de DXA. La mediana para la probabilidad de fractura usando la herramienta FRAX[®] de cuello con DXA es de 1,00% con una media de 2,63 % y una desviación típica de 4,65 %. Para la probabilidad de fractura mayor osteoporótica estimada con la herramienta FRAX[®] incluyendo el DXA para su cálculo, la mediana fue de 3,50 %, la media de 5,28 % y la desviación estándar de 5,32%. **Tabla 15.**

Tabla 15. Estadísticos descriptivos para las variables FRAX

	F. Cadera Sin DXA	F. Mayor Sin DXA	F. Cadera Con DXA	F. Mayor Con DXA
Válidos	83	83	79	79
Media	1,9	4,25	2,63	5,28
Mediana	0,9	3,3	1,0	3,5
Mínimo	0,1	0,4	0,10	1,20
Máximo	24,0	27,0	23,0	26,0
Percentil 25	0,5	2,1	0,5	2,2
Percentil 50	0,9	3,3	1,0	3,5
Percentil 75	2,3	5,7	2,6	5,7

Donde: F cuello sin DXA: Probabilidad de Fractura de Cadera calculada con la herramienta FRAX sin utilizar la DXA en el cálculo; F. Mayor. Sin DXA: Probabilidad de Fractura de Mayor calculada con la herramienta FRAX sin utilizar la DXA en el cálculo; F. Cadera Con DXA: Probabilidad de Fractura de Cadera calculada con la herramienta FRAX utilizando la DXA en el cálculo. F. Mayor Con DXA: Probabilidad de Fractura de Mayor calculada con la herramienta FRAX utilizando la DXA en el cálculo.

4.8. Diagnóstico de osteoporosis.

En nuestro estudio 27 pacientes fueron diagnosticados de OP, lo que corresponde a un 32,53% de los sujetos de investigación estudiados.

Se buscó asociación entre el diagnóstico de OP basándose en criterios densitométricos y el diagnóstico realizado en función de los criterios anteriormente expuestos en este trabajo. Al analizar esta correlación se evidencia que no hay diferencia estadísticamente significativa, esto es se rechaza la independencia con un p de 0.000249.

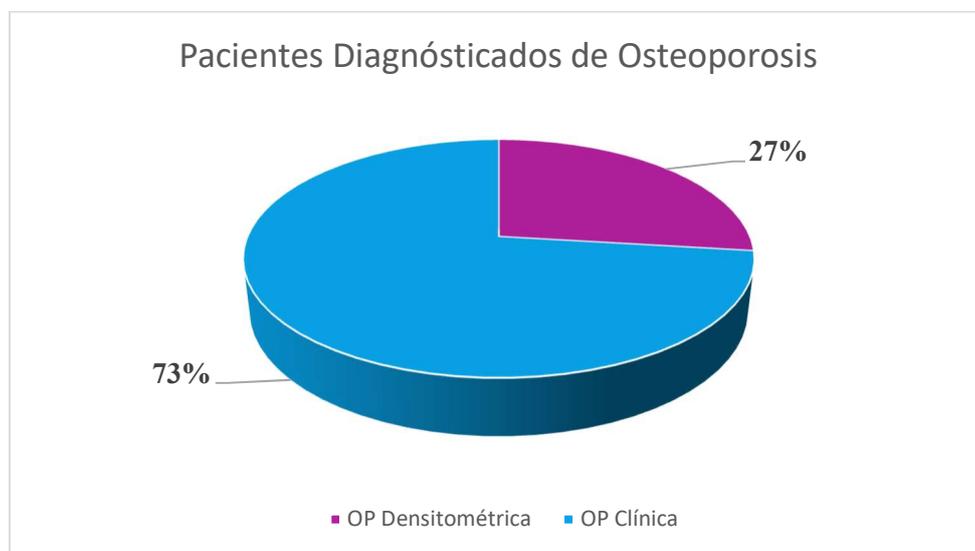
Sin embargo, al estudiar la tabla de contingencia evidenciamos que sólo 7 sujetos tienen DXA menor de T-2,5 lo que corresponde a 8,8%, todos ellos también fueron diagnosticados de OP en base a los criterios del estudio. Por el contrario, 19 pacientes con $DXA \geq -2,5$ fueron diagnosticados de OP, esto significa que de los sujetos de investigación que fueron diagnosticados de OP el 73.07 % no tenía DXA por debajo de -2,5. Ningún paciente con $T \leq -2.5$ fue no diagnosticado de OP. **Tabla 16. Ilustración 13.**

Tabla 16. Relación entre diagnóstico de nuevos diagnósticos de OP densitométrica y nuevos diagnósticos de OP clínica.

	Diagnóstico OP	No Diagnóstico OP
T Score $\leq - 2,5$	7	0
T Score $> - 2,5$	19	52

Se hizo un Chi Cuadrado y en este caso particular el Test de Fisher. Se rechaza la independencia con un P valor de 0.000249, esto es influye el valor de la variable en la otra. Están relacionadas

Ilustración 13. Pacientes diagnosticados de Osteoporosis



Donde OP Densitométrica hace referencia a aquellos pacientes que hubiesen sido diagnosticados de OP empleando los criterios densitométricos ($T\text{-Score} \leq -2,5$ DE); OP Clínica son aquellos pacientes que se han diagnosticado con criterios clínicos y en los que el T-Score es $> -2,5$ DE.

Si consideramos todos los sujetos con osteopenia densitométrica (42), 18 de ellos fueron diagnosticados de OP en contraposición a los 24 que no cumplieron criterios de OP.

Se buscó también, la asociación entre el diagnóstico de OP realizado en nuestro estudio y la probabilidad de fractura mayor estimada con la Herramienta FRAX[®] y entre la Herramienta FRAX[®] y la DXA.

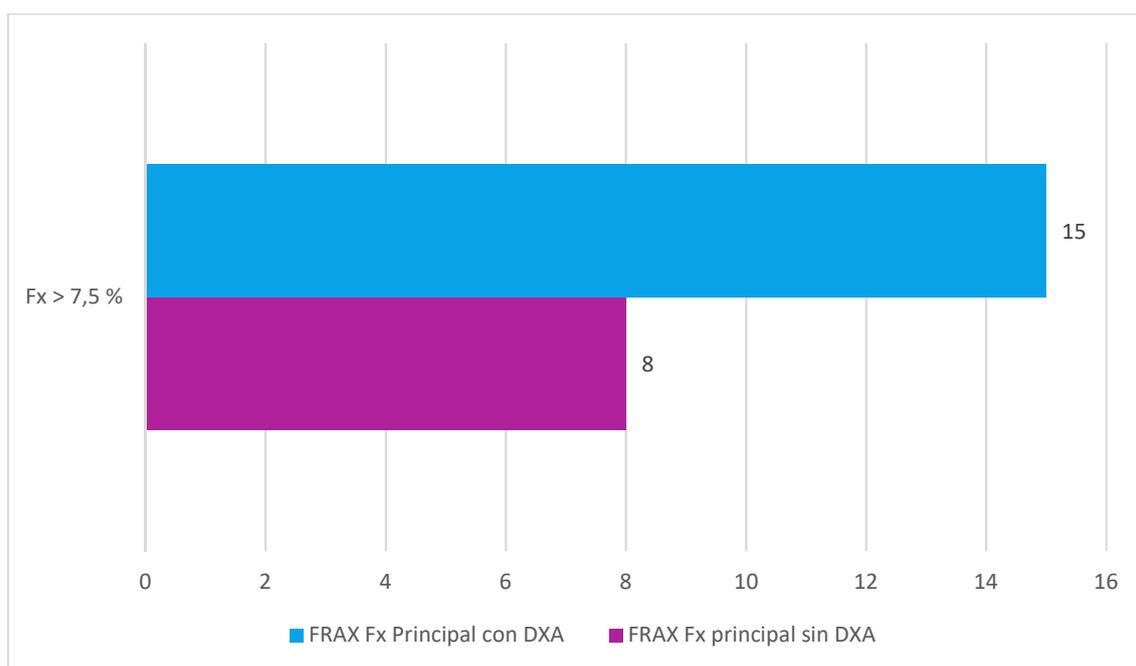
Para poder comparar la Herramienta FRAX hemos buscado diversos puntos de corte en función de la bibliografía preexistente. Así asumimos los puntos de corte propuestos por Azagra et al en 2015. Este grupo propone umbrales de FRAX[®] para fractura principal, para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en la población femenina española: Bajo Riesgo < 5 ; Riesgo Intermedio ≥ 5 y $< 7,5$ y alto $> 7,5$. Que equivalen a un riesgo de fractura real de menor de 10%, entre 10-20% y mayor al 20% (142).

Considerando estos umbrales, 24 pacientes (28,92%) tuvieron un valor de FRAX[®] para fractura mayor sin DXA de más de 5%. Ocho sujetos (9,64%) están por encima de punto de corte de FRAX[®] para fractura mayor sin DXA > 7,5%. **Ilustración 14.**

Si esta misma categorización la hacemos incluyendo la DXA en el FRAX[®], 23 pacientes (29.11%) tenían una probabilidad de fractura de más de 5 % y 15 pacientes mayores de 7,5 (18,99%). **Ilustración 14.**

En caso de optar por otros puntos de corte para FRAX[®] para fractura principal como el de > 10 % (riesgo moderado-alto) que utilizan Bergh C et al, 4 (4,82%) pacientes tendrían un riesgo moderado-alto sin DXA y 8 (9,64%) pacientes tendrían un riesgo > 10 % sin incluyésemos la DXA en el cálculo. (263)

Ilustración 14. Número de sujetos con probabilidad de fractura principal osteoporótica > 7,5 %



Donde FRAX Fx Principal con DXA: Número de sujetos con probabilidad de fractura principal osteoporótica > 7,5 %, estimada con la herramienta FRAX incluyendo el DXA en su cálculo; Fx Principal sin DXA: Número de sujetos con probabilidad de fractura principal osteoporótica > 7,5 %, estimada con la herramienta FRAX sin incluir el DXA en su cálculo.

En función de estos puntos de corte y en este caso incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de OP (incluso al único que tenía diagnóstico previo) y considerando estos umbrales como diagnósticos se buscó la relación entre el diagnóstico de OP en función de DXA, herramienta FRAX y diagnóstico de OP, sin que se evidenciase diferencias significativas entre ellos.

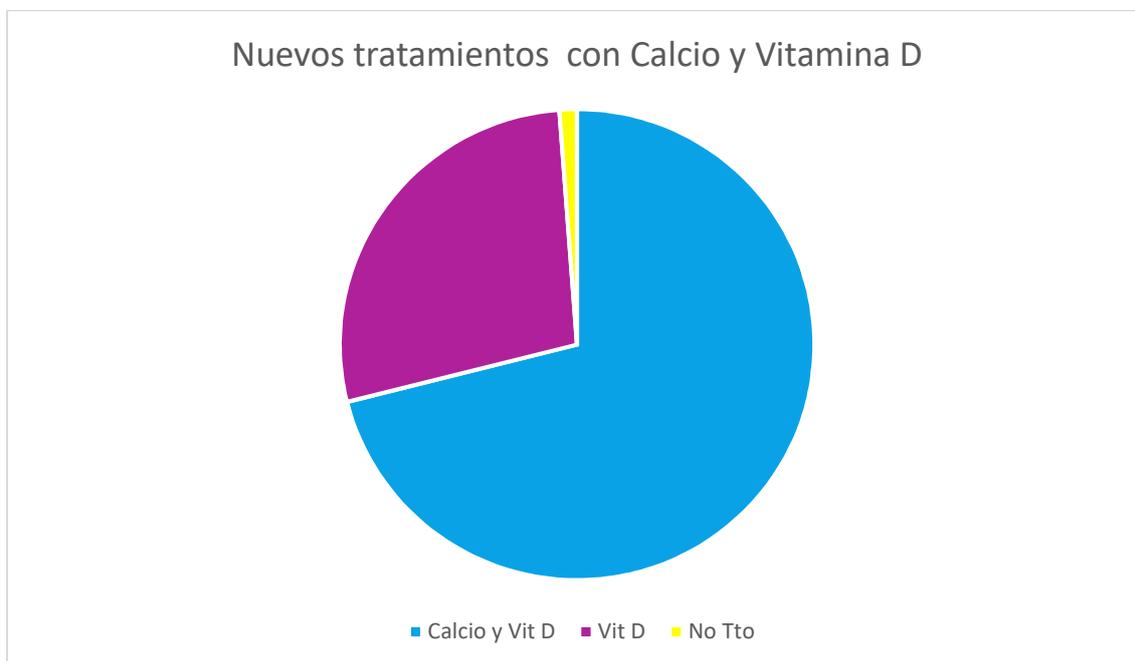
4.9. Tratamiento.

A todos los pacientes se les recomendó medidas higiénico dietéticas entre las que se incluyeron evitar el consumo de tabaco y alcohol, mantener una vida activa con ejercicio moderado, dieta rica en calcio y adecuada exposición al sol.

A todos los pacientes que cumplían los criterios de OP se les prescribió tratamiento antireabsortivo, en concreto en nuestro estudio denosumab. Por tanto 26 (31,3%) pacientes recibieron dicho tratamiento. Un paciente estaba en tratamiento con bifosfonato ante al haber sido diagnosticado de OP previamente, por lo que se le mantuvo dicho tratamiento.

Del total de 83 pacientes a 59 (71,08%) se les prescribió suplementos de calcio y vitamina D. A otros 23 sujetos (27,71%) se les prescribió únicamente suplemento Vitamina D. Ello supone que al 98,79% de los sujetos que participaron en el estudio se les prescribió algún suplemento que incluyese vitamina D. **Ilustración 15.**

Ilustración 15. Nuevos tratamientos con calcio y vitamina D pautados a los sujetos del estudio.



Donde Ca y Vit D: Número de pacientes a los que se les pautó tratamiento con calcio y vitamina D; Vit D: Número de pacientes a los que se les pautó tratamiento sólo con vitamina D; No Tto: Número de pacientes que no precisaron tratamiento ni con vitamina D ni con calcio.

4.10. Seguimiento.

4.10.1. Resultados a los 12 meses.

La vitamina D ha sido estudiada a la inclusión en el estudio y a los 12 meses. En caso de que en la primera determinación los sujetos de investigación presentasen hipovitaminosis D, se prescribió tratamiento según práctica clínica habitual. Comparamos la vitamina D en plasma al comienzo del estudio y al año, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), pasando de una media de 13.7 ng/mL a 70,4

ng/mL. Ello supone pasar de un valor medio de insuficiencia de vitamina D a un valor medio de concentración plasmática de vitamina D suficiente o normal.

Tabla 17. Comparación de vitamina D al inicio en el estudio y al año.

Vitamina D	Media	DE	Mediana	RI	P valor
Inicio	13,7	5,9	12,4	9,6-16,7	P <0,001
12 Meses	70,3	40,5	70,4	35-61,8	
P- valor calculado con el test de U de Mann-Whitney para datos apareados					

Donde: DE: Desviación Estándar; RI: Rango Intercuartílico. Dosis de vitamina D expresadas en 10 ng/mL

Veinticinco pacientes (30,12%) no han realizado DXA propuesta al año de la inclusión en el estudio.

Para estudiar los valores de la DXA al año hemos procedido a categorizar los mismos en función de la clasificación de la OMS (1994) de la osteoporosis. Así, resulta que en función de la DXA de columna lumbar 17 (20,48%) pacientes tenían OP y 16 (19,27%) osteopenia. En función de la DXA de cuello femoral el 12, 1% de los participantes tenían OP al año. El 41,4% tenían osteopenia y el 46,6% presentaban una DXA Normal.

Se analizó las posibles diferencias entre la DXA de columna a la inclusión en el estudio y la DXA de columna al año de comenzar el tratamiento con denosumab, calcio y vitamina D. Este análisis se realizó con la t de Student para muestras relacionadas obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,035$). Esto es, hay diferencia significativa en la DMO de columna lumbar estimada mediante DXA en este subgrupo de pacientes en tan sólo un año a tratamiento con Denosumab.

Se realizó este mismo análisis para los sujetos que no recibieron tratamiento con denosumab, esto es, la diferencia de la DXA de columna lumbar a la entrada en el estudio y al año de seguimiento en sujetos no tratados con denosumab, en este caso no hubo diferencias significativas ($p = 0,563$).

Por otra parte, en cuanto a la DXA Cuello Femoral en los pacientes tratados con Denosumab. Se evidencia que en el primer año de tratamiento con denosumab no hay diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,442$).

Por otra parte, se buscaron diferencias entre la DXA Cuello Femoral antes de comenzar el tratamiento y la DXA al año de comenzar el tratamiento en los sujetos tratados con Vitamina D o Vitamina D y Calcio, pero sin tratamiento con Denosumab. Este análisis se realizó con la t de Student para muestras relacionadas lo que dio un resultado de $p = 0,0407$. Por lo que esta diferencia es estadísticamente significativa.

4.10.2. Adherencia al tratamiento.

De los sujetos del estudio 43 (51,80%) reconocieron no cumplir bien el tratamiento. Tres pacientes reconocieron haber abandonado el tratamiento por cuadros de diarrea, todos estos pacientes fueron diagnosticados de proctitis actínica en relación con la radioterapia.

No se han encontrado efectos secundarios que produjesen la retirada de tratamientos prescritos.

4.10.3. Pérdidas en los Primeros 12 meses.

Durante los primeros 12 meses de nuestro estudio se perdieron 16 pacientes, lo que supone un 19,28% de los sujetos de investigación. Esto incluye a un sujeto de investigación, que falleció antes de los 12 meses. Este paciente se consideró dentro del estudio hasta su fallecimiento.

Ninguno de los pacientes se puso en contacto con el equipo investigador para abandonar el estudio por lo que fueron analizados con la intención de tratar, hasta que dejaron de acudir a las visitas programadas. Revisando las historias clínicas no hay anotaciones de efectos secundarios del tratamiento propuesto por equipo de investigación.

De los pacientes que abandonaron el estudio, 4 (25%) presentaron fracturas, una fractura vertebral, una fractura de húmero proximal en dos fragmentos, una fractura pertrocanterea de fémur izquierdo y una fractura de radio distal derecho.

4.10.4. Subgrupo Fracturas a los 12 meses.

En nuestro estudio 6 pacientes habían presentado fractura osteoporótica o de baja energía durante el año de seguimiento. Durante ese año se han perdido 7 sujetos de investigación de los 83 que comenzaron el estudio. Así pues 6 sujetos de los 83 sufrieron una fractura en el primer año lo que supone un 7,23%.

Las fracturas por fragilidad que se produjeron en el primer año de seguimiento fueron:

- Fractura de Húmero Proximal Derecho
- Fractura Esternal.
- Fractura Peroné.
- Fractura de parte anterior de cuerpo vertebral D10 y ligero acúñamiento anterior de L1.
- Fractura Pertrocanterea Fémur Izquierdo.
- Fractura de Radio Distal Derecho.

Con la intención de evaluar las diferentes herramientas que nos podrían permitir predecir las fracturas dividimos a nuestra población de estudio en dos subgrupos, aquellos que presentaron fractura osteoporótica en el seguimiento del primer año (Subgrupo

Fractura) y aquellos que no presentaron fractura osteoporótica durante el estudio o bien que se perdieron en el seguimiento (Subgrupo No fractura).

Se comparó el subgrupo fractura y el subgrupo no fractura las siguientes variables:

- DXA Columna: p valor igual a 0,819
- DXA Cuello femoral: p valor igual a 0,738
- Probabilidad de fractura osteoporótica mayor estimada con la herramienta FRAX[®] sin DXA: p valor igual a 0,049. Lo que supone un valor estadísticamente significativo.
- Probabilidad de fractura osteoporótica mayor estimada con la herramienta FRAX[®] con DXA: p valor igual a 0,141
- Probabilidad de fractura de cuello femoral estimado con la herramienta FRAX[®] con DXA: p valor igual a 0,208.
- Probabilidad de fractura de cuello femoral estimado con la herramienta FRAX[®] con DXA: p valor igual a 0,077
- Concentración sérica de Vitamina D: p valor igual a 0,242

Así la única herramienta que demostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes que presentaron fractura al año de seguimiento y los que no presentaron dicha fractura osteoporótica fue la Probabilidad de fractura osteoporótica mayor/principal estimada con la herramienta FRAX[®] sin DXA.

De los 6 pacientes que presentaron fractura osteoporótica durante el primer año del estudio sólo 2 habían sido diagnosticados de OP, lo que supone el 33, 33%.

4.10.5. Evolución a los 3 años.

Cinco pacientes (6,02%) fallecieron en los subsiguientes 3 años tras comenzar el estudio. En ninguno de los casos atribuible a tratamiento para osteoporosis.

Siete pacientes (8,43%) presentaron fracturas por baja energía durante los 3 primeros años de seguimiento. La mayoría de las fracturas (6) se produjeron en el primer año tras el comienzo del estudio. Sólo se produjo una fractura (fractura de húmero derecho) en los 2 años siguientes.

De los pacientes que presentaron fractura en los 3 años posteriores al comienzo del estudio tan sólo dos (28,57%) reconocieron hacer buen cumplimiento terapéutico.

4.10.6. Evolución a los 5 años.

A los 5 años de comenzar el estudio se revisaron todas las historias clínicas para evaluar las fracturas por fragilidad.

Diez pacientes habían fallecido lo que supone el 12,05% de los sujetos de investigación. No se ha encontrado en la historia clínica ningún fallecimiento en relación con los tratamientos para la OP.

Se evaluaron las historias clínicas hasta el día del exitus letalis, encontrando 16 pacientes con fracturas, lo que supone que un 19,28% de los pacientes habían presentado al menos una fractura a los 5 años.

Aunque diversos pacientes han sufrido más de una fractura para el análisis de las fracturas hemos considerado que si un paciente hubiese sufrido más de una fractura se evalúa como un único evento.

En relación a las fracturas múltiples, tres pacientes sufrieron fracturas costales que afectaron a más de un arco costal, dos pacientes padecieron fracturas vertebrales que afectaron a dos vértebras y un paciente presentó fracturas de dos metacarpianos.

Globalmente la distribución de fracturas de nueva aparición en la revisión a los 5 años fue:

- Fractura de maléolo peroneo.

- Fractura vertebral L3-L4-L5.
- Fractura de 4-5 metacarpianos.
- Fractura de Maisonneuve
- 3 pacientes con fracturas costales
- Fractura transindesmal peroné.
- Fractura de calcáneo.

De los 16 pacientes que tuvieron una fractura OP a los 5 años de la inclusión en el estudio tan sólo 4 habían sido diagnosticado de OP, lo que corresponde al 25 %.

5. Discusión

La edad media de los pacientes al diagnóstico del cáncer de próstata fue de 67 años, siendo esta edad similar a estudios previos, así la edad promedio del diagnóstico en EEUU al diagnóstico es de 66 años (264).

Es sabido que la prevalencia del cáncer de próstata está aumentando, y se postula que esta tendencia se mantendrá debido a diversos factores como: el aumento de la esperanza de vida, el diagnóstico precoz, la mejora de las pruebas diagnósticas, el aumento de la supervivencia por las mejoras terapéuticas... Por ello, resulta de capital importancia el estudio de este grupo de pacientes, así como de sus comorbilidades asociadas. Uno de los tratamientos empleados a día de hoy para el cáncer de próstata es la deprivación androgénica que produce disminución de la DMO, siendo fundamental el estudio de estos pacientes desde el punto de vista de la OP y metabolismo óseo (197,233).

5.1. Factores de Riesgo de Osteoporosis

En nuestro estudio, de entre los factores de riesgo recogidos por la herramienta FRAX®, el FR de osteoporosis más prevalente fue el consumo de alcohol. Un total de 22 participantes (26,5%) reconocieron dicho consumo. Seguido del hábito tabáquico que lo presentaron 19 sujetos, lo que corresponde a un 22,9%.

Aunque es bien conocida la relación de DMO y la OP con el abuso del alcohol y el tabaquismo hay pocos estudios sobre factores de riesgo de OP en el varón realizados en España (265,266,267).

Sanfélix-Genovés J et al estudiaron los factores de riesgo de OP tanto en varones como en mujeres. Estos presentaban importantes diferencias en la prevalencia de los FR entre ambos sexos. Según los firmantes del trabajo, que no se circunscribe a varones con cáncer de próstata (edad media 65.6 años), la baja ingesta de calcio (21,4%) y el hábito tabáquico (20.9 %) eran los FR de riesgo más frecuentes en hombres. En nuestro trabajo no se recogió la ingesta de calcio, pero eran fumadores a la inclusión en el estudio el 22,9% (268).

González Macías et al, estudiaron los factores de riesgo de OP en mujeres mayores de 65 años. En este trabajo, presentan una edad media de 72,3 (DE: 5,3) y encuentran un IMC con una media (29,2; DE: 4,6) similar nuestro trabajo (28,28; DE:3,73). Sin embargo, encontraron una prevalencia muy diferente en el hábito tabáquico, ya que sólo encontraron una prevalencia del 2,3 % en contraposición con el 22,9% de nuestro estudio. Estos autores también recogen la ingesta alcohólica mayor de 30 g/día, que sería una cantidad similar a la recogida en la herramienta FRAX[®]. En su población recogían una prevalencia del 0,8%, mucho menor que la recogida en nuestro trabajo 26,5%. (269)

González Macías et al en otro trabajo posterior, en el que estudiaban sólo mujeres, con una edad media de 67,6 años, mostraban una distribución de la prevalencia de consumo de alcohol y tabaco bien diferente al trabajo previo, con un hábito tabáquico 7,1 % y consumo de alcohol del 22,6 %. (270)

Según el instituto nacional de estadística (INE), en una encuesta poblacional realizada en todo el ámbito español, de entre los varones de 45 a 54 años el 34,3 % se declaran fumadores, de los de 55 a 64 años el porcentaje es del 26,3 %, de 65 a 74 años de 16,2 %, de 75 a 84 años del 8,9 % y de 85 y más años son el 4,3%. (271)

En cuanto al consumo de alcohol según esta misma fuente (INE) de los 3.576.400 varones mayores de 45 años se estimó que 2.673.200 reconocieron un consumo de alcohol diario. Ello supone que el 74,74 % de los varones españoles mayores de 45 consumen alcohol de forma diaria. (271)

Si bien es cierto que la encuesta del INE no toma en consideración la dosis diaria y que para la inclusión como factor de riesgo en nuestro estudio se precisó de 3 o más dosis de alcohol al día. Es posible que FR como el consumo de alcohol y el consumo de tabaco hayan sido infraestimados. El consumo de alcohol y tabaco no se encuentra en nuestra

área recogido de manera sistemática en la historia clínica, estos datos se han basado en la recogida a través de entrevistas. No hemos realizado determinaciones de laboratorio específicas para valorar hábito tabáquico (carboxihemoglobina, ion tiocianato, nicotina, cotinina...), ni el consumo excesivo de alcohol (alcoholemia, volumen corpuscular medio, Transaminasa...). Es posible que en estas estas entrevistas los pacientes infraestimen el consumo que realmente hacen. (272,273)

Además, el consumo de alcohol y tabaco son factores de riesgo que parecen tener un efecto dependiente de la dosis; esto es, a mayor exposición mayor riesgo y no sólo depende del hábito en un momento puntual. En la herramienta FRAX[®] no se toma en consideración y los cálculos asumen una exposición promedio. En nuestro estudio tampoco se recogió la cantidad y duración del consumo para la estimación de la OP mediante la herramienta FRAX[®]. Sin embargo, a la hora de tomar decisiones clínicas se ha empleado el criterio clínico para diferenciar exposiciones mayores o menores lo que puede provocar una discrepancia entre ambos.

En nuestro de estudio a pesar de que muchos sujetos tenían el antecedente personal de fractura que se consideró osteoporótica (25; 30,1%), sólo uno (1,2%) de los sujetos recibía tratamiento antiosteoporótico antes de comenzar el estudio. Esto significa que sólo el 4% con fractura osteoporótica previa estaban o habían recibido tratamiento antiosteoporótico. Llama la atención de que este grupo de pacientes, con fractura previa y por lo tanto con elevado riesgo de OP y ulteriores fracturas no recibiesen tratamiento antiosteoporótico. Ello podría poner de relevancia la menor sensibilidad hacia la OP en el varón, tanto de los profesionales sanitarios, los pacientes como la sociedad en su conjunto.

Jain S et al explicaban que la tasa de detección de OP en los hombres de alto riesgo era del 11% y que incluso después de las encuestas realizadas en el estudio y la concienciación de los profesionales, la tasa de detección sólo aumentaba al 20%. Estos autores concluyeron que la OP, incluso en los hombres de alto riesgo, se estudiaba poco por parte de los facultativos de referencia (185).

El estudio publicado en febrero de 2019, Narla RR et al comparó el diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en hombres y mujeres mayores de 70 años. En él, partiendo de los pacientes con FRAX[®] para cadera >3 %, (pacientes de riesgo alto), los varones fueron sometidos a menos estudios para la osteoporosis que las mujeres, se realizó una DXA al 12% de los varones frente a 63% de las mujeres y se había estudiado la vitamina

D en un 18% de varones frente a 39% de mujeres. Además, los varones habían recibido menos tratamientos con calcio/vitamina D (20% frente a 63%) y con bisfosfonatos (5% vs 44%). En conclusión, el estudio, sostiene que a pesar del riesgo elevado de OP pocos hombres habían sido estudiados desde el punto de vista de OP y que teniendo en cuenta la morbilidad y mortalidad conocidas, subrayaban la necesidad de mejorar la evaluación y el tratamiento de la OP en hombres mayores con alto riesgo de fractura. (274)

Carnavale V et al publican, al estudiar a pacientes de ambos sexos, con fractura de cadera osteoporótica, que un antes de que ocurriera la fractura de cadera, el 52.8% de los pacientes nunca había recibido ningún tipo de tratamiento y que llegaba al el 80% si se incluía sólo a los que habían tomado solo calcio y/o vitamina D. En el momento en que se realizaban las entrevistas (el tiempo medio transcurrido desde la hospitalización fue de 542.9 +/- 1,197.3 días, fue del 22% para el tratamiento antirresortivo y del 31,3% para calcio y vitamina D. (275)

Cheng N et al mostraron que, de los hombres mayores de 65 años en los que estaba recomendado realizar screening de OP según la guía local (Canadá), solamente 19.1% había realizado un estudio de la DMO. (276)

Nuestros datos parecen corroborar esta hipótesis y parecen poner de manifiesto que a día de hoy persiste la “creencia” de que la OP es un problema sólo en la mujer postmenopáusica, hipótesis ya formulada en el estudio poblacional de Miguel Carrera J et, donde se encontró que, de los 1497 pacientes analizados, sesenta y ocho (4,5%) tenía OP y de ellos sólo uno era varón. (277).

5.1.1. Fracturas Previas

En nuestro estudio 25 (30,1%) pacientes presentaron fracturas osteoporóticas previas. De ellos 22 sujetos (26,5%) presentaban fracturas vertebrales, 2 (2,4%) habían tenido fracturas de cuello femoral, 2 (2.4%) fractura de antebrazo distal y 8 (9.6%) otros tipos de fracturas.

Estos datos presentan una prevalencia de fractura osteoporótica mayor que el clásico estudio de Melton LJ 3rd et al que relataban un porcentaje del 10 % de fractura OP y que incluía fractura de cadera, columna vertebral o antebrazo distal debido a un traumatismo moderado. Es importante destacar que en el estudio de Melton LJ 3rd et al se incluían varones de edades comprendidas entre 20 y 90, lo que podría explicar estas diferencias. (278)

Sin embargo, al estudiar varones mayores de 50 años en Oviedo (España) Naves Diaz M et al encontraron una prevalencia media de fractura vertebral del 21,1%. y llegaba a ser de un tercio de la población en los mayores de 75 años. Concluyeron por tanto que la prevalencia aumentaba con la edad. Aunque su estudio se realiza en varones, no se realizó exclusivamente en pacientes con cáncer de próstata si presenta una metodología similar a nuestro estudio para la detección de fractura vertebral, ya que utilizan también el método de Genant (279).

En el estudio de Davies KM et al, realizado en el condado de Saunders en Nebraska, muestra una prevalencia de fractura vertebral en hombres todavía mayor ya que los hombres a los 50 años presentaban una prevalencia del 29% y a los ochenta años una prevalencia del 39%. (280)

Naves Diaz M, et al también en el varón, buscaron fracturas no vertebrales encontrando una prevalencia de fracturas osteoporóticas no vertebrales que fue de sólo un 4,2% en contraposición a nuestro trabajo que fue de 14, 45 % para el antecedente de fractura no vertebral. (279)

5.2. Vitamina D

Para comprender mejor los hallazgos de nuestro estudio, hay que contextualizarlos dentro de los hallazgos de otros investigadores.

Así, Van der Wielen et al publicaron los resultados del ya clásico, estudio SENECA que estudia la concentración de 25-hidroxivitamina D y la prevalencia de bajas

concentraciones en diferentes poblaciones de Europa. Se midió la concentración de Vitamina D en suero a 824 ancianos en invierno, así 36% de los hombres y el 47% de las mujeres tenían concentraciones de 25 (OH) D por debajo de 30 nmol/L. (9,43 ng/mL). Ya en este estudio llamó la atención que las concentraciones medias más bajas de Vitamina D se observaron en los países del sur de Europa (281).

En el estudio de Van der Wielen et al, se incluía una población cercana a Lugo, Betanzos (aproximadamente 80 km) donde el 52% de los varones presentaban unos niveles de Vitamina D con concentraciones por debajo de 30 nmol/L (9,43 ng/mL). En nuestro estudio 22 pacientes (26,5%) tenían Deficiencia de Vitamina D, 60 pacientes (72,3%) tenían Insuficiencia de Vitamina D, lo que supone que la prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro estudio fue del 98,8%. Si bien es cierto que probablemente ambas poblaciones no sean comparables, ya que la edad en el estudio SENECA fue cercana a los 75 años y es posible que existan diferencias relevantes en la dieta (Betanzos es una población costera y Lugo centro es una región de interior).

También González-Clemente JM et al, estudiaron la vitamina D. A diferencia de nuestro trabajo su estudio se realizó en Barcelona, sólo analizaba la vitamina D en invierno, incluía tanto a varones como a mujeres (varones 37,0% y 80 mujeres 63,0%) y la edad media, era superior al de nuestro estudio (74,8 años). En este estudio González-Clemente JM et al publicaron que 34,6% tenían un déficit claro de Vitamina D (282).

Larrosa M et al, encontró, en su trabajo, en España déficit de vitamina D del 87% lo que la situaría en cifras similares a las de nuestro estudio, si bien los grupos no parecen comparables, ya que su trabajo se realizaba en varones y mujeres, ancianos (edad media de 78,3) y que llevaban más de 5 años institucionalizados (283).

En Rumanía, en un estudio en el que excluían pacientes con baja DMO e incluían tanto mujeres como varones obtuvieron que el 86.1% de los pacientes tenían un nivel de suero de 25 (OH) D por debajo 30 ng/mL (284).

Por otro lado, Villarreal DT et al en un estudio de mujeres posmenopáusicas hallaron que aquellas con deficiencia de vitamina D tienen menor densidad ósea en la columna lumbar que las que presentan mayores valores de vitamina D. Con esta premisa, dado que el 98,8% de los pacientes de nuestro estudio tuvieron Vitamina D baja sería de esperar

que tuviesen una DMO baja y en consecuencia mayor riesgo de fractura comparado a otro grupo con Vitamina D normal (285).

A diferencia de otros estudios como el Niculescu DA et al que encuentran una marcada variación estacional de la concentración de Vitamina D en suero con niveles más altos en septiembre y niveles más bajos en marzo (284).

Hansen L et al encontraron en Dinamarca, que la variación estacional era sustancial y que las mediciones biestacionales son fundamentales para capturar las fluctuaciones el estado de la vitamina D en esta población nórdica (286).

En nuestro estudio se evidencia que no hay diferencia estadísticamente significativa en los niveles de vitamina D en los sujetos de investigación en relación a la estación del año en que se tome la muestra. Por tanto, en este grupo de pacientes parece poco apropiado la práctica de suplementar sólo vitamina D en invierno como proponen algunos autores

Teniendo en cuenta los datos obtenidos en nuestro estudio, y tomando en consideración que nuestro estudio no fue específicamente diseñado para conocer las variaciones estacionales de la vitamina D, se necesitan más estudios que valoren la posibilidad de que esta cohorte de pacientes no presente variaciones estacionales en la vitamina D. Se podrían plantear en esta línea hipótesis como la escasa insolación y actividades al aire libre de esta cohorte y una alimentación pobre en alimentos ricos en vitamina D o no suplementados.

Además de su papel esencial en la mineralización ósea, el bioactivo de la vitamina D tiene un gran impacto en la fisiología y fisiopatología de otros tejidos entre los que se encuentra el papel que desarrolla en la inhibición del crecimiento de los tejidos prostáticos tanto normales y malignos. Está establecida la eficacia de la vitamina D para inhibir el crecimiento de células tumorales de la próstata en cultivos celulares y modelos animales. Sin embargo, los ensayos clínicos con calcitriol o su análogo como agente único no son concluyentes, especialmente porque se sabe que las altas dosis de vitamina D posiblemente necesarias para la eficacia clínica sobre la próstata inducen hipercalcemia. Se continúa estudiando el papel de la vitamina D, en la agresividad y diseminación del cáncer de próstata. También se ha encontrado una asociación no significativa entre un bajo nivel plasmático de vitamina D y el mayor riesgo de cáncer de próstata lo que

añadido a la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en nuestro estudio acentúa la necesidad de más estudios que aclaren el papel de esta y su relación con el cáncer de próstata. (287,288)

5.3. Diagnóstico de Osteoporosis

En nuestro estudio 27 pacientes fueron diagnosticados de OP al comienzo del estudio, lo que corresponde a un 32,53% de los sujetos de investigación estudiados, lo que sin duda es una elevada incidencia de OP, ya que supone que casi uno de cada 3 pacientes que entraron en el estudio fue diagnosticado de OP. Estos datos arrojan un porcentaje mayor al estudio de Martínez Díaz-Guerra G et, que estudiaron varones sanos con edad media similar a nuestro trabajo (67 años en pacientes sin OP y 70 años en los pacientes con OP) y en el que el 28,2% presentaban osteoporosis densitométrica. (289)

En nuestro estudio, según la clasificación densitométrica de la OMS el 8,9% de los sujetos presentaban OP en cuello femoral y el 23,8% OP en columna lumbar. Estos resultados contrastan con los resultados de Martínez Díaz-Guerra et al que presentaban un 24,2% de osteoporosis femoral y un 12,1% de OP lumbar. (289)

Melton LJ 3rd et al en un estudio también en hombres y con un enfoque similar, centrado en el T-Score < -2,5 DE, publicaron que el 19 % de los sujetos mayores de 50 años tenían OP. (278)

Un estudio realizado en Valencia por Sanfélix-Genovés J et al en Valencia publican un riesgo de Fractura de Cuello Femoral de 1,1 % En nuestro estudio utilizando la herramienta FRAX®, sin incluir la DXA, presentó una mediana de 0,90 % a los 10 años, una media de 1,90 % lo que representa un mayor riesgo. (268)

Berg C et al, en una población con estenosis de canal lumbar previo a la cirugía, estudiaron el FRAX® para fractura mayor osteoporótica estimado mediante la herramienta FRAX®. En su trabajo estos autores incluyen tanto a varones como a mujeres con una edad media similar a la de nuestro estudio (68 y 66 años respectivamente). Ellos

escogieron el punto de corte para FRAX® para fractura principal de > 10 % (riesgo moderado-alto). Este grupo encontró que 43,07 % de sus pacientes tendrían un riesgo moderado-alto sin DXA y 56,92% de los pacientes tendrían un riesgo > 10 % si incluían la DXA en el cálculo. Estos datos contrastan enormemente con los hallazgos de nuestro estudio. En nuestro estudio, teniendo en cuenta el punto de corte >10%, 4 (4,82%) pacientes tendrían un riesgo moderado-alto sin DXA y 8 (9,64%) al incluir el DXA. Esto podría sugerir que el punto de corte del 10 % en el FRAX® utilizado para pacientes con cáncer de próstata podría infraestimar el diagnóstico real de OP. (263)

Esta hipótesis podría estar refrendada por el hecho de que en nuestro estudio 27 pacientes fueron diagnosticados de OP, lo que corresponde a un 32,53% de los sujetos de investigación estudiados. Si utilizamos el punto de corte de 10% sólo 8 habrían sido tratados para la OP. En cambio, utilizando los puntos de corte FRAX propuestos por Azagra et al, 23 pacientes (29.11%) tenían una probabilidad de fractura de más del 5 % y 15 pacientes mayor del 7,5 % (18,99%), lo que parece corresponderse más con los datos obtenidos en nuestro estudio. (142,263)

A día de hoy es conocido que la herramienta FRAX®, tiene algunas limitaciones. En España los resultados son en general consistentes con los datos clínicos observacionales para las fracturas de cadera, pero infraestima la incidencia del resto de fracturas osteoporóticas independientemente de la puntuación T, el número de factores de riesgo y el tiempo de seguimiento. La herramienta FRAX tampoco cuantifica la exposición a determinados factores de riesgo como el tabaco o el alcohol, asumiendo un valor promedio, aunque es conocido que el riesgo es dosis/dependiente. Esto podría influir en los resultados de nuestro estudio ya que son FR muy prevalentes en nuestra cohorte (138,139,140,141).

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de OP, basándonos exclusivamente en la DMO o el diagnóstico realizado en función de los criterios anteriormente expuestos para este trabajo. Al estudiar la tabla de contingencia se evidenció que todos los pacientes que tienen DXA menor de T <-2,5 DE fueron también diagnosticados de OP en base a los criterios del estudio. Se añade a ello que si consideramos todos los sujetos con osteopenia densitométrica (42), 18 de ellos fueron diagnosticados de OP.

Estos datos podrían marcar una tendencia: parece que la DXA predice bien, que todos los sujetos con OP densitométrica presentan también criterios clínicos de OP y elevado riesgo de fractura. Sin embargo, de los sujetos de investigación diagnosticados de OP el 73.07 % no tenía DXA por debajo de $T < - 2,5$ DE, por lo que parece que la DXA no es capaz de discriminar a todos los pacientes con OP. El hecho de no haber encontrado significación estadística en la diferencia se puede poner en relación al tamaño de la N, y al hecho de que todos los pacientes que fueron no OP en base a los criterios clínicos fueron también no OP en base a DXA. **Tabla 16.**

Podríamos plantear la posibilidad de que la DXA fuese muy específica para el diagnóstico de OP, pero no muy sensible en pacientes varones con reciente diagnóstico de cáncer de próstata.

Esto parece coincidir con el metaanálisis de Marshall D et al, que concluían que las mediciones de DMO pueden estimar el riesgo de fractura, pero no a las personas que van a tener fracturas por lo que no recomendaban la DXA como prueba de screening de OP en mujeres postmenopáusicas (290).

También en este sentido Cranney A et al, en su estudio realizado en mujeres postmenopáusicas publicaban que la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con fracturas osteoporóticas tenían valores de DMO no osteoporótica y por ello se subrayaba la importancia de considerar los factores de riesgo clínicos al evaluar el riesgo de fractura (291).

Así, aunque sigue siendo fundamental la medición de la DMO para el diagnóstico y tratamiento de la OP, es preciso complementar la DMO con factores de riesgo clínicos. No obstante, dada la elevada prevalencia de OP en nuestra cohorte podría ser interesante el desarrollo de herramientas de cálculo específicamente diseñadas para varones con cáncer de próstata.

5.4. Seguimiento

Durante los primeros 12 meses de nuestro estudio se perdieron 16 pacientes, lo que supone un 19,28% de los sujetos de investigación. Un paciente falleció antes de que se cumpliera el primer año.

Este estudio se plantea en un momento complejo para los pacientes ya que la primera visita del mismo coincide temporalmente con el diagnóstico de cáncer de próstata. Éste, es un diagnóstico con alta carga emocional. Además, algunos de ellos son ancianos y viven lejos de HULA.

Por otra parte, muchos de ellos, recibieron como tratamiento para el cáncer de próstata, radioterapia, lo que en su momento suponía desplazamiento al Centro Oncológico de Galicia, situado en A Coruña a aproximadamente 100 km del HULA. Estos traslados conllevaban en no pocas ocasiones más de tres horas ida y tres horas vuelta, a lo que hay que añadir el tiempo de espera y duración del tratamiento.

No se compensó económicamente a los sujetos de investigación por los traslados que han tenido que realizar para acudir a las entrevistas, pruebas complementarias y citas, lo que supone sin duda otro contratiempo para muchos de los pacientes.

Por otra parte, nuestro estudio se diseñó para simular la práctica clínica habitual por lo que se han utilizado métodos de citación habitual y los pacientes que no acuden a visitas, se han considerado pérdidas.

Hay algún dato que nos invita a pensar que los pacientes se encontraban muy sobrecargados en relación con el sistema de salud y traslados, durante la realización del estudio, ya que en ocasiones los pacientes acudían a la tercera visita (al año) habiendo realizado la analítica que se podía realizar en su centro de salud más próximo, pero sin haber realizado la DXA ni la vitamina D que requerían necesariamente de trasladarse al HULA.

Aún a pesar de todos estos inconvenientes y limitaciones consideramos que las pérdidas han sido escasas.

5.4.1. Cumplimiento Terapéutico

En nuestro estudio el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes ha sido escaso, ya que el 51,80 % de los pacientes reconocen en la entrevista clínica mala adherencia al mismo. Tres pacientes reconocieron haber abandonado el tratamiento por cuadros de diarrea, todos estos pacientes fueron diagnosticados de proctitis actínica en relación con la radioterapia.

Es conocida la falta de adherencia al tratamiento antiosteoporótico en las mujeres. Carnavale V et al realizaron un estudio en ambos sexos (mujeres 88,1%) y en pacientes mayores (86,2% > 65 años), que previamente habían sufrido una fractura cadera por fragilidad. Estos autores recogieron que a los 1,4 años el 52% de los pacientes habían suspendido el tratamiento para la osteoporosis. Describieron el aumento de la edad, el dolor y la ausencia de pruebas diagnósticas como FR para abandonar el tratamiento. Por otro lado, ser mujer reduce a la mitad la probabilidad de dejar la medicación (275). Nosotros también comprobamos un alto abandono del tratamiento en nuestra cohorte de pacientes varones con cáncer de próstata.

Tosteson AN et al en un estudio realizado en 2003 sobre mujeres con OP a los 7 meses de inicio del tratamiento el 26% habían suspendido el tratamiento. Llama la atención de este estudio que, tras analizar los datos en función de los efectos secundarios y las características del paciente, las probabilidades de una interrupción temprana del tratamiento no difirieron significativamente entre los tratamientos (292). En nuestra muestra 3 pacientes reconocieron abandono del tratamiento en relación a la proctitis actínica. La proctitis actínica es un efecto secundario relativamente frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con radioterapia y en este sentido puede ser un factor a tener en cuenta en cuanto a la cumplimentación terapéutica.

Rossini M et al publicaron que 19,1% de las mujeres de su estudio suspendieron el medicamento recetado antes de asistir a la revisión y que más de la mitad lo habían abandonado a los 6 meses. Refieren que las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron los efectos secundarios relacionados con el fármaco, la motivación insuficiente y el miedo a los efectos secundarios. En este estudio la persistencia el cumplimiento terapéutico fue significativamente mayor en pacientes con fracturas

vertebrales previas, osteoporosis densitométrica y tratamiento con corticosteroides. Se encontró un riesgo significativamente mayor de abandono entre los pacientes que recibieron benzodiazepinas o agentes gastroprotectores y en pacientes en los que no se pudo realizar medición del a DMO. (293)

Curtis JR et al publican una adherencia del 73% y que el tiempo promedio hasta la interrupción del tratamiento entre los pacientes en tratamiento con alendronato o risedronato es de aproximadamente 18 meses. Se asociaron al abandono la edad más joven, la mayor comorbilidad médica y la falta de pruebas de DMO. (294)

Aunque en nuestro trabajo, no se solicitaba a los pacientes que explicasen los motivos del abandono, es probable que este hecho del bajo cumplimiento terapéutico se deba a múltiples factores. Entre ellos parece razonable considerar los siguientes: Por una parte, es probable que exista poca sensibilización en la población masculina sobre la OP y los riesgos que esta supone. Por otra parte, nuestro estudio se desarrolla en unos pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata, lo que supone una alta carga emocional y una gran carga de consultas, ingresos (en caso de prostatectomía radical) y citas, por ejemplo, para realizar radioterapia si ese fuese el tratamiento prescrito. Además, como parece lógico el paciente, prioriza el tratamiento del “cáncer” con respecto a otras patologías.

Dado que el comienzo del tratamiento pautado durante el estudio coincide con el tratamiento pautado desde el servicio de urología, en no pocas ocasiones cuando los pacientes han abandonado el tratamiento con antiosteoporóticos lo han hecho porque asocian temporalmente la toma de dichos suplementos con la aparición de efectos secundarios. Sin embargo, en el repaso de las historias clínicas en algunos pacientes estos efectos secundarios parecen estar más en relación con otras circunstancias como colitis rádica y efectos secundarios de la deprivación androgénica.

Además, algunos de estos pacientes son, debido a su edad, pacientes polimedicados, en los que parece existir poca sensibilización hacia la OP y que además acaban de recibir un diagnóstico de cáncer de próstata. Por todo ello en no pocas ocasiones los pacientes otorgan escasa importancia al riesgo de fractura en comparación a otras patologías que padecen (cardíacas, neumológicas, prostática...).

De los pacientes que presentaron fractura en los 3 años posteriores al comienzo del estudio tan sólo dos (28,57%) reconocieron hacer buen cumplimiento terapéutico. El diseño de estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento podría suponer una disminución del número de fracturas.

5.4.2. Evolución de la Vitamina D plasmática

La vitamina D ha sido estudiada a la inclusión en el estudio y a los 12 meses. En caso de que en la primera determinación los sujetos de investigación presentasen hipovitaminosis D, se prescribió tratamiento según práctica clínica habitual. En nuestro estudio se comparó la vitamina D en plasma al comienzo del estudio y al año, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), pasando de una media de 13.7 ng/mL a 70,4 ng/mL. Ello supone pasar de una media insuficiencia de vitamina D a una media de concentración plasmática de vitamina D suficiente o normal.

Estudios como el de Barnett CM et al no encontraron asociación entre los niveles séricos de vitamina D 25-OH y el riesgo subsiguiente de cáncer de próstata. (295)

Aunque algunos estudios epidemiológicos parecen sugerir un menor riesgo de sufrir algunos tipos de cáncer en función del nivel de Vitamina D. Un metaanálisis realizado en 2011 por Gandini S et al no se encontró asociación para el cáncer de mama y de próstata (235).

Sin embargo, parece que puede inhibir la invasividad y tiene efectos antiproliferativos y antidiferenciativos en el cáncer de próstata. Además, la concentración sérica de 25-OH D puede servir como un biomarcador útil en la agresividad del cáncer de próstata (194,236,237).

Brändstedt J et al, sugieren que niveles de vitamina D por encima de 85 nmol/L antes del diagnóstico de cáncer de próstata podría mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes (238).

Hollis BW et al sugieren que la suplementación con vitamina D3 a 4000 UI por día puede beneficiar a los pacientes con próstata de bajo riesgo. Observaron también que, la suplementación sostenida de vitamina D puede reducir las disparidades en la evolución del cáncer de próstata entre los hombres caucásicos y afroamericanos. Concluyen que estas disparidades de salud son, al menos en parte, el resultado de una hipovitaminosis D generalizada en la población afroamericana. (296)

También Nelson SM et al que estudian la posible relación entre la deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) y la agresividad del cáncer de próstata, publican que aumentó significativamente el riesgo de enfermedad agresiva. Relatan que sus hallazgos sugieren que la alta incidencia de riesgo de cáncer de próstata agresivo en hombres afroamericanos puede deberse en parte a niveles deficientes de vitamina D en suero pero que hay que considerar otros factores, tales como genéticos... (297).

En este sentido el metaanálisis de Canción ZY et al analizaron la mortalidad en pacientes con cáncer de próstata. Este metaanálisis sugirió que niveles más elevados de 25-hidroxivitamina D se asocian con una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata y son un factor protector importante en la progresión y pronóstico del cáncer de próstata (298).

Así pues, la normalización en los valores de vitamina D de los sujetos de nuestro estudio podría contribuir a mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

5.4.3. Evolución de la Densidad Mineral Ósea

A pesar de que nuestra muestra de pacientes en tratamiento con Denosumab ha sido pequeña (22 sujetos), al año de seguimiento hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la DXA de columna lumbar.

El estudio de Orwoll E et, en el que analiza los efectos del denosumab en varones con DMO baja, el denosumab produjo un aumento de la DMO del 5,7% en columna lumbar,

del 2,4% en la cadera total y del 2,1% en el cuello femoral. Aunque este estudio no se circunscribe a pacientes con cáncer de próstata. (299)

Si bien es cierto, que, en nuestro estudio, estas diferencias en cuanto a la DMO estimada al año de comienzo de tratamiento con denosumab no han sido encontradas en la DXA de cuello femoral, este hecho, podría deberse a dos factores: por una parte, al escaso tiempo de seguimiento y por otra a que la población de pacientes incluidos en el estudio tiene unos criterios de inclusión muy estrictos por lo que la N de este subanálisis es pequeña (N 22).

También, hemos buscado diferencias entre la DXA Cuello Femoral antes de comenzar el tratamiento y la DXA al año en los sujetos tratados con Vitamina D o Vitamina D y Calcio, pero sin tratamiento con Denosumab. Este aumento de DMO fue estadísticamente significativo. Este hecho se puede poner en relación a que el grupo tratado con vitamina D o calcio y vitamina D tiene una N mucho mayor que el grupo tratado con Denosumab por lo que es más probable encontrar diferencias estadísticamente significativas.

En este sentido Bischoff-Ferrari HA et al en un metaanálisis de 2006 en mayores de 65 años, los sujetos asignados al grupo vitamina D tuvieron una reducción no significativa (10%) en el riesgo de fractura de cadera y una reducción del 7% en el riesgo de fractura no vertebral, esta reducción en el riesgo de fractura se evidenció en el nivel de ingesta más alto (mediana, 800 UI diaria) (300).

Dawson-Hughes B estudiaron los efectos sobre la DMO de los suplementos con calcio y vitamina D a los tres años. Un grupo de pacientes recibieron 500 mg de calcio y 700 UI de vitamina D3 (colecalfiferol) al día y otro grupo placebo. La DMO se midió al igual que en nuestro estudio mediante DXA. La diferencia entre ambos grupos fue significativa tanto en cuello femoral como en columna vertebral a partir del segundo y tercer año. A diferencia del nuestro en el que ya encontramos aumento significativo de DMO al año de tratamiento. (301)

5.4.4. Subgrupo Nuevas Fracturas

En nuestro estudio 6 pacientes habían presentado fractura por fragilidad durante el año de seguimiento. Durante ese año se han perdido 7 sujetos de investigación de los 83 que comenzaron el estudio, que a efectos estadísticos consideraremos como que no tuvieron fracturas. Así pues 6 sujetos de los 83 sufrieron una fractura en el primer año lo que supone un 7,23%.

Esto parece corroborar la elevada incidencia de OP diagnosticada en nuestra cohorte, que al comienzo del estudio fue de un 32,53 %. Todo ello pone de manifiesto la importancia de continuar con el estudio de los pacientes con cáncer de próstata desde el punto de vista de la OP.

Existen pocos datos sobre la incidencia de fracturas osteoporóticas en varones con cáncer de próstata. La mayoría de los datos que se tienen sobre incidencia de fracturas en pacientes con cáncer de próstata se obtuvieron al estudiar los pacientes en tratamiento con deprivación androgénica. En este sentido el estudio de Poulsen MH et al de un total de 105 individuos (edad media fue de 70 años), con cáncer de próstata en tratamiento con deprivación androgénica, las fracturas OP también fueron prevalentes suponiendo una incidencia similar 7,6 %. Sin embargo, en este estudio escandinavo la cohorte estudiada es sólo de pacientes en tratamiento con deprivación androgénica y ellos realizan la determinación de fracturas a dos años. Es conocido que la terapia de deprivación androgénica produce un aumento de fracturas por fragilidad comparado con los pacientes con cáncer de próstata que no reciben esta terapia por lo que el porcentaje de fractura en nuestra cohorte parece aún mayor. (302,303).

Wallander M et al, en un reciente estudio de enero de 2019. compararon las fracturas presentadas en tres grupos de pacientes, uno con cáncer de próstata y ADT, otro grupo de pacientes con cáncer de próstata sin ADT y finalmente pacientes sin cáncer de próstata. Relatan estos autores que los pacientes con cáncer de próstata y ADT tuvieron un mayor riesgo de fracturas que los pacientes con cáncer de próstata sin ADT. Concluyen los mismos que los pacientes con cáncer de próstata y ADT son un grupo de pacientes frágiles, con un riesgo sustancialmente mayor de sufrir fracturas osteoporóticas y

sostienen que esto debe tomarse en consideración, en todos los pacientes con cáncer de próstata. (304)

En nuestro estudio se han presentado un elevado número de fracturas y de manera precoz por lo que se debe diseñar una estrategia para prevenir estas fracturas.

Nosotros hemos buscado si la herramienta FRAX o la DXA podrían predecir estas fracturas precoces (en el primer año del estudio). Se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes que presentaron fractura al año de seguimiento y los que no presentaron en la determinación FRAX[®] para la probabilidad de fractura de fractura osteoporótica mayor/principal. Esto supondría que el mejor marcador para estimar la fractura osteoporótica temprana en este grupo de pacientes sería la determinación FRAX[®] para la probabilidad de fractura de fractura osteoporótica mayor/principal. Lo que no haría necesario de forma rutinaria la DXA y podría, por tanto, facilitar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata. La herramienta FRAX[®] sin DXA no precisa de pruebas complementarias para su cálculo y se podría incluir como parte de la consulta de urología en pacientes con cáncer de próstata.

El número de fracturas osteoporóticas presentes en nuestro estudio es elevado tanto si consideramos las producidas a los 12 meses del inicio del estudio (6; 7,23%) como a los 3 (7; 8,4 %) y 5 años (16; 19,28%) del inicio del mismo. De estos resultados llama la atención la pronta aparición de fracturas y su mantenimiento en el tiempo.

La revisión de posibles fracturas por fragilidad a los 3 y 5 años se realizó tan sólo a través de IANUS, lo que podría suponer que no se registrase alguna fractura por fragilidad por ejemplo si el paciente fue atendido en otra comunidad autónoma, la fractura fuese subsiguiente a accidente laboral, de tráfico u otras circunstancias en las que la asistencia no se produjese en el SERGAS. Ello podría llevar a una infraestimación de las fracturas a los 3 y 5 años.

6. Conclusiones

- La incidencia de osteoporosis y la probabilidad de fractura en pacientes con cáncer de próstata es elevada y estaba poco evaluada. Por lo tanto, esta cohorte de pacientes constituye un grupo de riesgo de osteoporosis.
- Los pacientes con cáncer de próstata presentan un gran número de fracturas osteoporóticas tanto precoces (1 año) como a medio plazo (5 años).
- Los factores de riesgo de osteoporosis están muy presentes en esta cohorte. Las fracturas previas, el consumo de alcohol y el hábito tabáquico son los factores de riesgo más prevalentes. Las fracturas previas más frecuentes fueron las fracturas vertebrales.
- La hipovitaminosis D es un problema generalizado en este grupo de pacientes y no se ha encontrado relación estacional con sus niveles plasmáticos.
- El Denosumab mejora la DMO. Se ha encontrado aumento de la misma, al año de tratamiento, en la DXA de columna lumbar. Sin embargo, este hallazgo, no se ha validado en el cuello femoral.
- La suplementación con vitamina D y calcio en pacientes deficitarios mejora la DMO.
- La Densitometría ósea es muy específica para el diagnóstico de osteoporosis en este grupo, pero infraestima el riesgo de fractura osteoporótica. La herramienta FRAX para fractura principal sin DXA podría ser útil para identificar a la población con riesgo de fractura precoz.

- No se han encontrado efectos secundarios relevantes asociados al tratamiento antiosteoporótico. A pesar de ello, no hubo buena adherencia al tratamiento.
- Los pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata son un grupo de riesgo de osteoporosis, sin embargo, la osteoporosis en este grupo está infradiagnosticada e infratratada. Además, existe una alta incidencia de fracturas a corto y medio plazo. Por lo que una actitud vigilante, por parte de los médicos del sistema sanitario de salud podría disminuir las fracturas osteoporóticas y su morbilidad asociada.

7. Bibliografía

1. Albright F, Reifenstein EC, F.A.C.P. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1948. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Selected Studies. *J Bone Joint Surg Am.* 1949 Oct; 31(4): p. 881 -882.
2. NIH. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun; 94(6): p. 646-50.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843: p. 1-129.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001 Feb; 285(6): p. 785-95.
5. Kanis JA, Glüer CC, Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000 March; 11(3): p. 192-202.
6. Eriksson SA, Isberg BO, Lindgren JU. Prediction of vertebral strength by dual photon absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int.* 1989 Apr; 44: p. 243-50.
7. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004 Sep; 2(3): p. 97-100.
8. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jul; 21(7): p. 1049-56.

9. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun; 16(6): p. 581-9.
10. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2006 Jan-Mar;9(1):4-14. Epub 2006 May 12. 2006 Jan-Mar; 9(1): p. 4-14.
11. Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec; 24(6): p. 402-10.
12. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014 May; 25(5): p. 1439-43.
13. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002 May; 359(9319): p. 1761-7.
14. González Macías J. Fisiopatología de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(Supl 2):S5-S17. 2010; 2((Supl 2)): p. S5-S17.
15. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002 May 25;359(9320):1841-50. 2002 May; 359(9320): p. 1841-50.
16. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999 Aug;45(8 Pt 2):1353-8. 1999 Aug; 8(2): p. 1353-8.
17. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11(2): p. E 151-7.

18. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. REEMO. 2008; 17(1): p. 10-4.
19. Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. Curr Osteoporos Rep. 2004 Mar 5-11; 2(1).
20. Bringhurst FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002 Mar;2(3):245-51. 2002; 2(3): p. 245-51.
21. Del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. Vitamina D y salud ósea: ¿es necesario revisar la administración de sus suplementos en poblaciones de riesgo de osteoporosis? Med Clin (Barc). 2005; 125(20): p. 788-93.
22. Sánchez A, Puche R, Zeni S, Oliveri B, Galich AM, Maffei L et al. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. Reemo. 2002; 11(6): p. 201-17.
23. Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. Endocrinol Nutr. 2005; 52(5): p. 215-23.
24. Fonseca V, Agnew JE, Nag D, Dandona P. Bone density and cortical thickness in nutritional vitamin D deficiency: effect of secondary hyperparathyroidism. Ann Clin Biochem. 1988 May; 25(271-4).
25. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N Engl J Med. 1989 Apr; 320(15): p. 980-91.
26. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res. 1998 May; 13(5): p. 763-73.
27. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev. 2002 Jun; 23(3): p. 279-302.
28. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. Endocr Rev. 2004 Jun; 25(3): p. 389-425.

29. Bagur A. Baja masa ósea, osteoporosis primaria y secundaria en mujeres premenopáusicas. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2017; 51(2): p. 221-6.
30. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct; 25(10): p. 2359-8.
31. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Instr Course Lect.* 1996;45:387-99. 1996;(45): p. 387-99.
32. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993 Aug; 58(2): p. 187-91.
33. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. *Clínica y diagnóstico diferencial. An. Sist. Sanit. Navar.* 2003; 26(3).
34. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmosa JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015 Dec; 215(9): p. 515-26.
35. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. 2001; 12(5): p. 417-27.
36. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat RD et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):806-13. 2010 Sep; 85(9): p. 806-13.
37. Hallberg I, Ek AC, Toss G, Bachrach-Lindström M. A striving for independence: a qualitative study of women living with vertebral fracture. *BMC Nurs.* 2010 Apr 16;9:7. 2010 Apr; 16(9): p. 7.

38. Brazier JE, Green C, Kanis JA; Committee Of Scientific Advisors International Osteoporosis Foundation. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int.* 2002 Oct; 13(10): p. 768-76.
39. Sutcliffe A. Impact of osteoporosis on quality of life. *Community Nurse.* 1998 Aug;4(7):11-2. 1998 Aug; 4(7): p. 11-2.
40. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS, Juniper EF. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun;36(6):750-6. 1993 Jun; 36(6): p. 750-6.
41. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone.* 1996 Mar; 3 Suppl: p. 185S-9S.
42. Greendale GA, Silverman SL, Hays RD, Cooper C, Spector T, Kiel D, Reuben DB. Health-related quality of life in osteoporosis clinical trials. The Osteoporosis Quality of Life Study Group. *Calcif Tissue Int.* 1993 Aug; 53(2): p. 75-7.
43. Kanis JA, Minne WH, Meunier PJ, Ziegler R, Allender E. Quality of life and vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1992 Jul; 2(4): p. 161-3.
44. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez MC, Limiñana Cañal JM, Hernández Hernández D, González Pacheco A, Betancor León P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 1993 Oct; 23(10): p. 481-3.
45. Castel H, Bonnef D, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int.* 2001; 12(1): p. 559-64.
46. Melton LJ 3rd. Epidemiology worldwide. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Mar; 32(1): p. 1-13.

47. Melton LJ 3rd. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. *Calcif Tissue Int.* 2001 Oct;69(4):179-81. 2001 Oct; 69(4): p. 179-81.
48. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014 Nov; 29(11): p. 2520-6.
49. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1997 Nov; 12(11): p. 1761-8.
50. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson AN, Johansson H, Kanis JA, Melton LJ 3rd. The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. *Osteoporos Int.* 2010 Jan; 21(1): p. 41-52.
51. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992 Sep; 7(9): p. 1005-10.
52. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Alvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001 Jan; 116(3): p. 86-88.
53. Reyes Balaguer J, Moreno Olmos J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Aten Primaria.* 2005 Apr; 35(7): p. 342-7.
54. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136. 2013; 8: p. 136.
55. Kinsella K, Wan H. An Aging World: 2008. *International Population Reports.* [Online].; 2009 [cited 2019 Jan. Available from: <https://www.census.gov>.

56. INE. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office). [Online].; 2015 [cited 2015 Agosto. Available from: www.ine.es.
57. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM et al: IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011 MAY; 22(5): p. 1277-88.
58. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7(1): p. 59-64.
59. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int.* 2014 Apr; 25(4): p. 1267-74.
60. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):254-62. 2016 Jan; 374(3): p. 254-62.
61. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis. [Online].; 2018 [cited 2019 Enero. Available from: <https://www.ser.es>.
62. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med.* 1986 Jun; 26(314): p. 1676-86.
63. Riggs BL, Melton JL. Evidence of two distinct syndromes of involutive osteoporosis. *Am J Med.* 1983; 75(6): p. 899-901.
64. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc).* 2004 Jun; 123(3): p. 85-9.

65. Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. *Am Fam Physician*. 2004 Jan 1;69(1):139-40. 2004 Jan; 69(1): p. 139-40.
66. Carranza-Lira S, Rosas M, Murillo A, Martínez N, Santos J. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): 1. Risk factors. *Int J Fertil Womens Med*. 2002 Jan-Feb; 47(1): p. 22-5.
67. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med*. 2006 Apr; 119(4 Suppl 1): p. S3-S11.
68. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med*. 2006 Apr; 119(4 Suppl): p. S3-S11.
69. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res*. 2011 Feb; 26(2): p. 420-7.
70. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*. 2009 Dec; 169(22): p. 2087-94.
71. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2001; 12(10): p. 811-22.
72. Van der Velde RY, Wyers CE, Geusens PPMM, van den Bergh JPW, de Vries F, Cooper C et al. Incidence of subsequent fractures in the UK between 1990 and 2012 among individuals 50 years or older. *Osteoporos Int*. 2018 Nov;29(11):2469-2475. 2018 Nov; 29(11): p. 2469-75.
73. Haentjens P, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Oct; A(10): p. 1936-43.

74. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007 Jan; 297(4): p. 387-94.
75. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Jul; 353(2): p. 164-71.
76. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017 Mar; 28(3): p. 775-80.
77. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017 Jun; 28(6): p. 1765-69.
78. Allain TJ, Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003 Sep-Oct; 49(5): p. 273-8.
79. Janssen HC, Samson MM, Brear HJ. *Am J Clin Nutr*. Vitamin D deficiency, muscle function, and. 2002 Apr; 75(4): p. 611-5.
80. Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Feb; 172(2): p. 109-22.
81. Armbrecht HJ, Zenser TV, Davis BB. Effect of age on the conversion of 25-hydroxyvitamin D3 to 1,25-dihydroxyvitamin D3 by kidney of rat. *J Clin Invest*. 1980 Nov; 66(5): p. 1118-23.
82. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest*. 1979 Sep; 64(3): p. 729-36.
83. Slovik DM, Adams JS, Neer RM, Holick MF, Potts JT Jr. Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *N Engl J Med*. 1981 Aug; 305(7): p. 372-4.

84. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001 Aug; 16(8): p. 1408-15.
85. Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, García Basavilbaso NX, Piacentini R, Salerni HH. Variaciones estacionales de 25 (OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 2011; 71(4): p. 336-42.
86. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 May 882-7; 68(5).
87. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997; 7(5): p. 439-43.
88. Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, Gupta SK. Vitamin D deficiency in India. *J Family Med Prim Care.* 2018 Mar-Apr; 7(2): p. 324-330.
89. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989 Nov; 4: p. 1104-5.
90. Hoseinzadeh E, Taha P, Wei C, Godini H, Ashraf GM, Taghavi M et al. The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food Chem Toxicol.* 2018 Mar; 113: p. 241-254.
91. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr; 87(4): p. 1080S-6S.
92. González-Clemente JM, Martínez-Osabaa MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Francisca Ribera F. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc).* 1999; 113: p. 641-5.

93. Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar; 19(3): p. 892.
94. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001 May; 49(5): p. 664-72.
95. Lentle B, Hammond I, Firth G, Sutton R. Imaging of Osteoporotic Fractures on XR, CT, and MR. *Curr Radiol Rep (2014) 2:32.* 2014; 2: p. 32.
96. WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. In ; 1998; Geneva. p. 59.
97. Del Pino-Montes J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(Supl 5): p. S8-S12.
98. Vokó Z, Gáspár K, Inotai A, Horváth C, Bors K, Speer G et al. Osteoporotic fractures may impair life as much as the complications of diabetes. *J Eval Clin Pract.* 2017 Dec; 23(6): p. 1375-1380.
99. Wasnich RD. Vertebral fracture epidemiology. *Bone.* 1996 Mar;18(3 Suppl):179S-183S. 1996 Mar; 18(3 Suppl): p. 179S-83S.
100. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993; 14(Suppl 1): p. S89-97.
101. Kiel D. Assessing vertebral fractures. National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10:518-23. 1995; 10: p. 518-23.
102. Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int.* 2005 Jul; 16(7): p. 717-28.

103. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine*. 2009 May; 76(3): p. 241-7.
104. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep; 8(9): p. 1137-48.
105. Vives Hurtado AG, e Calvo Páramo E, Gil Calderón PR, Rodríguez N. Fracturas osteoporóticas vertebrales en la proyección lateral de tórax. *Rev Colomb Reumatol*. 2014 Dic; 21: p. 193-200.
106. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ 3rd. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 1991 Mar; 6(3): p. 207-15.
107. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA. The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int*. 1993 May; 3(3): p. 138-47.
108. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1726-33. 2006 Dec; 17(12): p. 1726-33.
109. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986 Jun; 314(26): p. 1676-86.
110. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD et al. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2002 Apr; 17(4): p. 716-24.
111. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996 Jul; 11(7): p. 1010-8.

112. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture. *JAMA*. 2001; 285(3): p. 320-3.
113. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de la incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un período de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: p. 650-3.
114. Morote S, Kanterewicz E, Villanueva A, García MJ, Carballido E, Yáñez A. Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica después de una fractura de Colles. *Aten Primaria*. 2000 Apr; 25(6): p. 422-4.
115. Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas Comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Online].; 2010 [cited 2016 May]. Available from: <http://www.msps.es>.
116. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna*. 2002 Aug; 19(8): p. 389-95.
117. Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int*. 2015 May; 26(5): p. 1491-7.
118. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013; 8: p. 144.
119. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003 May; 32(5): p. 468-7.
120. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004 Jan; 15(1): p. 38-42.

121. Tatangelo G, Watts J, Lim K, Connaughton C, Abimanyi-Ochom J, Borgström F et al. *J Bone Miner Res.* [Online].; 2019 [cited 2019 Feb. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com>.
122. Svedbom A, Ivergård M, Hernlund E, Rizzoli R, Kanis JA. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Switzerland. *Arch Osteoporos.* 2014; 9: p. 187.
123. 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. .
124. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994 Aug;9(8):1137-41. 1994 Aug; 9(8): p. 1137-41.
125. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008 Mar; 42(3): p. 467-75.
126. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone.* 2008 Dec; 43(6): p. 1115-21.
127. Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec; 24(9): p. 402-410.
128. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Mar; 46(1): p. 153-80.
129. Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Fracture risk assessment without bone

- density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int.* 2012 Jan; 23(1): p. 75-85.
130. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar; 332(12): p. 767-73.
131. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug 1033-46; 18(8).
132. FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). [Online]. [cited 2015 Oct 10. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>].
133. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):519-28. 2001 Aug; 12(7): p. 519-28.
134. Dawson-Hughes B; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul; 93(7): p. 2463-5.
135. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2010 Mar; 21(3): p. 381-9.
136. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 Apr; 19(4): p. 399-428.

137. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JV, Bech M, Hermann AP et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013 Sep;56(1):16-22. 2013 Sep; 56(1): p. 16-22.
138. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargués Carreras M. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Revista de Osteoporosis y metabolismo mineral*. 2010; 3: p. 85-94.
139. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012 Jan;50(1):373-7. 2012 Jan; 50(1): p. 373-7.
140. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G. Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX® entre población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(15):708–714. 2011; 137: p. 713-14.
141. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Oct; 13(204).
142. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M; en representación del grupo de investigación GROIMAP. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jan; 144(1): p. 1-8.
143. 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. 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Guíasalud. [Online].; 2010 [cited 2016 May. Available from: <http://www.guiasalud.es/>.

144. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8. 1996 Oct; 11(10): p. 1531-8.
145. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000 Aug; 15(8): p. 1526-36.
146. Adams JE. Advances in bone imaging for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Jan; 9(1): p. 28-4.
147. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the Interna. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan; 24(1): p. 23-57.
148. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Sep; 13: p. 177.
149. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul; 16(7): p. 737-42.
150. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011 Apr 19;342. 2011 Apr; 19: p. 342.

151. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010 Mar; 152(5): p. 315-23.
152. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007 Dec; 86(6): p. 1780-90.
153. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ.* 2015 Sep; 29: p. 351.
154. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr; 92(4): p. 1415-23.
155. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61. 2009 Mar; 169(6): p. 551-61.
156. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane.* [Online].; 2009 [cited 2016 May. Available from: www.cochrane.org.
157. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007 Aug; 158: p. 1-235.
158. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and

- bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Aug; 370(9588): p. 657-66.
159. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010 Jan;(12): p. 340.
 160. International Osteoporosis Foundation. [Online]. [cited 2019 Jan. Available from: www.iofbonehealth.org.
 161. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R; US Preventive Services Task Force. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010 Dec; 153(12): p. 815-25.
 162. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr; 15(2).
 163. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999 Aug; 282(7): p. 637-45.
 164. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008 Dec; 23(12): p. 1923-34.
 165. Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003 Oct; 163(18): p. 2237-46.

166. Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S, Allo Miguel G. Tratamiento de la osteoporosis: osteoporosis en la mujer premenopáusica y posmenopáusica. Osteoporosis en el varón. *Medicine*. 2018; 12(60): p. 3506-14.
167. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999 Oct; 282(14): p. 1344-52.
168. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; 1: p. Art. No.: CD003376.
169. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V et al. *Cochrane*. [Online].; 2008 [cited 2017 Oct. Available from: www.cochrane.org.
170. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM. 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 Jan; 29(1): p. 1-23.
171. Sánchez-Parada A, López-Pardo A, Miguel-Carrera J, Bravo-Pérez M, Ibáñez LI, García-Porrua C. Fractura Femoral Bilateral Espontánea o con Traumatismo de Baja Energía. *Reumatol. Clin*; 2010. Vol 6; Pag 62. 2010; 6: p. 62.
172. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Online].; 2012 [cited 2016 May. Available from: www.aemps.gob.es.
173. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan; 350(5): p. 459-68.
174. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in

- postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May; 90(5): p. 2816-22.
175. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (osseor®, protelos®): restricciones de uso. [Online].; 2014 [cited 2018 Dec. Available from: <https://www.aemps.gob.es>.
176. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May; 344(10): p. 1434-41.
177. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan; 18(1): p. 18-23.
178. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom.* 2008 Apr-Jun; 11(2): p. 325-38.
179. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug; 361(8): p. 756-765.
180. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug; 361(8): p. 745-55.
181. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol.* 1996 Aug; 144(3): p. 255-263.

182. 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 Jul 1185-94; 20(7).
183. 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.* 199 Mar; 353(9156): p. 878-82.
184. Varsavskya M, Romero Muñoz M, Ávila Rubio V, Becerrad A, García Martínez A, Martínez Díaz-Guerra G et al. Documento de consenso de osteoporosis del varón. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65(S1): p. 9-16.
185. Jain S, Bilori B, Gupta A, Spanos P, Singh M. Are Men at High Risk for Osteoporosis Underscreened? A Quality Improvement Project. *Perm J.* 2016; 20(1): p. 60-4.
186. Adler RA. The need for increasing awareness of osteoporosis in men. *Clin Cornerstone.* 2006; 8(Suppl 3): p. S7-13.
187. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Mar; 65(3): p. 490-495.
188. Schwarz P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P. The evidence for efficacy of osteoporosis treatment in men with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of antiresorptive and anabolic treatment in men. *Journal of Osteoporosis.* 2011;; p. 9.
189. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS, Papadimitropoulos E et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int.* 2018 Jan;121(1):17-28. 2018 Jan; 121(1): p. 17-28.
190. Alibhai SMH¹, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic

Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017 Sep; 167(5): p. 341-350.

191. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug; 361(8): p. 745-55.
192. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep-Oct; 60(5): p. 277-300.
193. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb; 65(1): p. 5-29.
194. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004 Nov; 101(10 Suppl): p. 2371-490.
195. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 62(2): p. 87-108.
196. Brown ML, Lipscomb J, Snyder C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Public Health.* 2001; 22: p. 91-113.
197. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2006; 30(6): p. 574-82.
198. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol.* 2006 Apr; 24(12): p. 1868-76.
199. Daneshgari F, Crawford ED. Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1993 Feb 1;71(3 Suppl):1089-97. 1993 Feb; 71(3 Suppl): p. 1089-97.

200. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Martín VE, Candau BR. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el período 1991-2005. *Actas Urol Esp.* 2008 Feb; 32(2): p. 184-9.
201. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int.* 2003 Nov; 92(7): p. 690-4.
202. Morote J, Martínez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G, Reventós J. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol.* 2003 Dec; 44(6): p. 661-5.
203. Janane A, Hajji F, Ismail T, Jawad C, Crepin-Elondo J, Ghadouane M, Ameer A, Abbar M, Albouzidi A. Cambios en la densidad mineral ósea: comparación entre pacientes de cáncer de próstata con o sin metástasis y varones sanos (Grupo étnico norteafricano). *Actas Urol Esp.* 2011 Jul-Aug; 35(7): p. 414-9.
204. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr; 71(4): p. 618-29.
205. Antón Torres A, Borque Fernando A, Calderero Aragón V, Escó Barón R, García Álvarez EE, Gil Sanz MJ et al; Grupo de trabajo de la GPC sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. *Guiasalud.* [Online].; 2008 [cited 2018 Dec. Available from: <http://www.guiasalud.es>.
206. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974 Jan; 111(1): p. 58-64.
207. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP)

- Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep; 29(9): p. 1228-42.
208. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Dec; 20(23): p. 4567-73.
209. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002 Jul; 95(2): p. 281-6.
210. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep; 280(11): p. 969-74.
211. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015 May; 25(3): p. 232-7.
212. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006 Jan-Feb; 24(1): p. 46-50.
213. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467-79. 2014 Feb; 65(2): p. 467-79.
214. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994; 330(4): p. 242-8.
215. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep; 280(11): p. 975-80.

216. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp.* 2011 Oct; 35(9): p. 501-14.
217. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C Et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1708-17. 2011 May; 364(18): p. 1708-17.
218. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug; 100(16): p. 1144-54.
219. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ et al; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med.* 2002 Sep; 347(11): p. 790-6.
220. Oliveira Reis L, Deeke Sasse A, Eduardo Matheus W, Denardi F, Mamprim Stopiglia R, Moreira da Silva M et al. Cáncer de próstata: práctica clínica basada en la evidencia. *Actas Urol Esp.* 2009 Apr; 33(4): p. 344-50.
221. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM et al; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Can. The combination of radiotherapy plus 6 months of androgen suppression provides inferior survival as compared with radiotherapy plus 3 years of androgen suppression in the treatment of locally advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jun; 360(24): p. 2516-27.
222. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2004; 43(4): p. 316-81.

223. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov; 11(11): p. 1066-73.
224. Skowronek J. Brachytherapy in the therapy of prostate cancer - an interesting choice. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013; 17(5): p. 407-12.
225. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA R et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1989 Aug; 321(7): p. 419-24.
226. Brawer MK. Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol.* 2006; 8(Suppl 2): p. S35-47.
227. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012 Jan; 61(1): p. 11-25.
228. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 Jul; 365(2): p. 107-18.
229. Arroyo-Kuribreña JC, Soto-Vega E, Muñoz-Pérez M, Contreras JM, Varela-Cabrera JA. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata: revisión de la literatura. *Rev Mex Urol.* 2012; 72(4): p. 182-196.
230. Preston DM, Torrén JI, Harding P, Howard RS, Duncan WE, McLeod DG. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002; 5(4): p. 304-10.
231. Morote J, Planas J. Pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica. *Actas Urol Esp.* 2011; 35(4): p. 232-239.

232. Ojeda S, Lloret M, Naranjo A, Déniz F, Chesa N, Domínguez C et al. Deprivación andrónica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urol Esp.* 2017 Oct; 41(8): p. 491-496.
233. Kim DK, Lee JY, Kim KJ, Hong N, Kim JW, Hah YS et al. Effect of Androgen-Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(1): p. 113.
234. Muir VJ, Scott LJ. Denosumab: in cancer treatment-induced bone loss. *BioDrugs.* 2010 Dec; 24(6): p. 379-86.
235. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer.* 2011 Mar; 128(6): p. 1414-24.
236. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2016 Apr; 34(12): p. 1345-9.
237. Schwartz GG. Vitamin D in blood and risk of prostate cancer: lessons from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial and the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug; 23(8): p. 1447-9.
238. Brändstedt J, Almquist M, Manjer J, Malm J. Vitamin D, PTH, and calcium in relation to survival following prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 2016 May; 27(5): p. 669-77.
239. Ahn J, Park S, Zuniga B, Bera A, Song CS, Chatterjee B et al. Vitamin D in Prostate Cancer. *Vitam Horm.* 2016; 100: p. 321-55.
240. Fuente. Tarjeta Sanitaria. *Sergas.* 2016 Mar.
241. Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, et al; Members of the pathology committee of the European Randomised Study

- of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol*. 2003 May. 2003 May; 56(5): p. 336-40.
242. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008 Feb; 71(2): p. 191-5.
243. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008; 11(2).
244. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2000 Sep; 31(9): p. 1102-7.
245. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R et al. Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials. *J Urol*. 1999 Mar; 161(3): p. 864-8.
246. Rodríguez-Antolín A, Gómez-Veiga F, Alvarez-Osorio JK, Carballido-Rodríguez J, Palou-Redorta J, Solsona-Narbón et al. Factores que predicen el desarrollo de metástasis óseas por cáncer de próstata: recomendaciones de seguimiento y opciones terapéuticas. *Actas Urol Esp*. 2014 May; 38(4): p. 263-269.
247. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966 Mar; 50(3): p. 125-8.
248. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan; 111(1): p. 58-64.
249. Campá J, Mar-Barrutia G, Extramiana J, Arróspide A, Mar J. Supervivencia del cáncer de próstata avanzado en España según escala de Gleason, edad y estadio. *Actas Urol Esp*. 2016 May 9. 2016 May; 9: p. Article in Press.

250. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec; 58(6): p. 843-8.
251. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep; 29(9): p. 1228-42.
252. Sobin LH, G.M, Wittekind C ; International Union against cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. L.H. Sobin MKGaCW, editor. Chichester, West Sussex, UK; 2009.
253. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Oct; 97(1-2): p. 13-9.
254. Díaz Pérez A. Suplementos de vitamina D. Las dosis recomendadas son insuficientes. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138(5): p. 202-3.
255. GE Healthcare. [Online]. [cited 2016 Mayo. Available from: <http://www3.gehealthcare.es/>.
256. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1): p. 31-41.
257. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May; 150(9): p. 604-12.
258. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrologia*. 2010; 30(2): p. 185-94.
259. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(3): p. 125-31.

260. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009 Dec; 182(6): p. 2670-5.
261. Egerdie RB, Saad F, Smith MR, Tammela TL, Heracek J et al. Responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Sep; 15(3): p. 308-12.
262. Yu EY, Kuo KF, Gulati R, Chen S, Gambol TE, Hall SP et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May; 30(15): p. 1864-70.
263. Bergh C, Söderpalm AC, Brisby H. Preoperative dual-energy X-ray absorptiometry and FRAX in patients with lumbar spinal stenosis. *J Orthop Surg Res*. 2018 Oct 16;13(1):253. 2018 Oct; 13(1): p. 253.
264. American Society of Clinical Oncology. cancer.net. [Online].; 2018 [cited 2018 Jan. Available from: www.cancer.net.
265. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun; 97(6): p. 1802-22.
266. Díaz Curiel M, Espinoza Pineda J. Osteoporosis en el varón en España. *REEMO*. 2003; 12(1): p. 1-3.
267. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2001 Dec; 10: p. 811-22.
268. Sanfèlix-Genovés J, Sanfèlix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes A et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline

- characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int.* 2013 Mar; 24(3): p. 1045-55.
269. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A et al. Investigadores del Proyecto ECOSAP. 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 Jun; 123(3): p. 85-9.
270. González Macías J, Jodar E, Muñoz M, Díez Pérez A, Guañabens N, Fuster E. Factores de riesgo de la osteoporosis en mujeres atendidas en Atención Primaria y en consultas hospitalarias. Estudio OPINHO-PC. *Rev Clin Esp*. 2009 Jul-Aug; 209(7): p. 319-24.
271. INE Instituto Nacional de Estadística. [Online]. [cited 2019 Feb. Available from: <http://www.ine.es>.
272. Vacchino MN, Susana María Velurtas SM, Salinas GP, Garcialoredo HH. Determinación de cotinina y exposición a tabaco. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2006; 40(2): p. 181-5.
273. Marcos Martín M, I. Pastor Encinas I, Laso Guzmán FJ. Marcadores biológicos del alcoholismo. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(9): p. 443-5.
274. Narla RR, Hirano LA, Lo SHY, Anawalt BD, Phelan EA, Matsumoto AM. Suboptimal osteoporosis evaluation and treatment in older men with and without additional high-risk factors for fractures. *J Investig Med*. 2019 Feb;(Epub ahead of print).
275. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, Bona E, Piemonte S, Scillitani A et al. Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):478-83. 2006; 17(3): p. 478-83.
276. Cheng N, Green ME. Osteoporosis screening for men: are family physicians following the guidelines? *Can Fam Physician*. 2008 Aug; 54(8): p. 1140-41.

277. Miguel-Carrera J, Varela-Prado ME, Bravo-Pérez M, García-Porrúa C. Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo). *Cad Aten Primaria*. 2011; 18(85-89).
278. Bone density and fracture risk in men. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. *J Bone Miner Res*. 1998 Dec; 13(12): p. 1915-23.
279. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Rodríguez Rebolgar A, Cannata Andía JB. Prevalencia e incidencia de osteoporosis en el varón. Capacidad de predecir fractura osteoporótica mediante la utilización de la densitometría. *Reemo*. 2004; 13(5): p. 87-62.
280. Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int*. 1996; 9(2): p. 160-5.
281. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995 Jul; 22(346): p. 207-10.
282. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 1999 Nov;(113): p. 641-5.
283. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov; 117(16): p. 611-4.
284. Niculescu DA, Capatina CAM2, Dusceac R, Caragheorghopol A, Ghemigian A, Poiana C. Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec; 12(1): p. 113.

285. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Mar; 72(3): p. 628-34.
286. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS et al. Vitamin D Status and Seasonal Variation among Danish Children and Adults: A Descriptive Study. *Nutrients.* 2018 Nov; 10(11).
287. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007 Sep;7(9):684-700. 2007 Sep; 7(9): p. 684-700.
288. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Nov; 14(9): p. 423-30.
289. Martínez Díaz-Guerra G, Díaz-Curiel M, Hawkins Carranza F. Factores predictivos de osteoporosis densitométrica en varones sanos de edad avanzada. *REEMO.* 2004; 13(1): p. 1-23.
290. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May; 312(7041): p. 1254-9.
291. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ.* 2007 Sep; 177(575-80).
292. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med.* 2003 Aug; 115(3): p. 209-16.
293. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L et al; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006; 17(6): p. 914-21.

294. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. *Osteoporos Int.* 2006; 17(8): p. 1268-74.
295. Barnett CM, Nielson CM, Shannon J, Chan JM, Shikany JM, Bauer DC et al. Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older men. *Cancer Causes Control.* 2010 Aug; 21(8): p. 1297-303.
296. Hollis BW, Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Kindy MS, Gattioni-Celli S. Vitamin D3 supplementation, low-risk prostate cancer, and health disparities. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Jul; 136: p. 233-7.
297. Nelson SM, Batai K, Ahaghotu C, Agurs-Collins T, Kittles RA. Association between Serum 25-Hydroxy-Vitamin D and Aggressive Prostate Cancer in African American Men. *Nutrients.* 2016 Dec; 28(9): p. 1.
298. Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018 Dec; 7(12): p. R294-R303.
299. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep; 97(3): p. 3161-9.
300. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012 Jul; 367(1): p. 40-9.
301. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep; 337(10): p. 670-6.
302. Poulsen MH, Frost M, Abrahamsen B, Gerke O, Walter S, Lund L. Osteoporosis and prostate cancer; a 24-month prospective observational study during androgen deprivation therapy. *Scand J Urol.* 2019 Feb; 19: p. 1-6.

303. Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, Lorentzon M. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *Osteoporos Int.* 2019 Jan; 30(1): p. 115-12.
304. Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, Lorentzon M. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *Osteoporos Int.* 2019 Jan; 30(1): p. 115-125.
305. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Adv Anat Pathol.* 2006 Jan; 13(1): p. 57-9.
306. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb; 40(2): p. 244-52.
307. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014 Jan; 383(9912): p. 146-55.

8. Anexos

8.1. Anexo A.

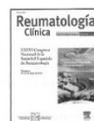
Características Epidemiológicas y Probabilidad de Fractura de una cohorte de pacientes en tratamiento durante al menos 1 año vistos en el centro de salud de Sarria (Lugo); Reumatol. Clin; 2010. Vol 6; Pag 168

Reumatol Clin. 2010;6(Espec Cong):168-189



Reumatología clínica

www.reumatologiaclinica.org



Abstracts aceptados para su publicación

XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Tarragona, 19-21 de mayo de 2010

312. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y PROBABILIDAD DE FRACTURA DE UNA COHORTE DE PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTIOSTEOPORÓTICO DURANTE AL MENOS 1 AÑO VISTOS EN EL CENTRO DE SALUD DE SARRIA (LUGO)

J. Miguel-Carrera¹, M.E. Varela Prado¹, M. Bravo-Pérez², M.I. Bermúdez Souto¹, B. Basadre Rodríguez¹ y C. García-Porrúa³

¹Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Atención Primaria. Lugo. ²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. ³Servicio de Reumatología. Hospital Xeral-Calde. Lugo.

Objetivo: Estudiar las características epidemiológicas y la probabilidad de fractura de aquellos pacientes mayores de 18 años en tratamiento antiosteoporótico durante al menos 1 año vistos en el centro de salud de Sarria (Lugo).

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo de aquellos pacientes mayores de 18 años en tratamiento antiosteoporótico durante al menos 1 año vistos en el centro de salud de Sarria entre febrero y junio de 2009. El centro atiende a una población de 26.000 habitantes, de predominio rural y envejecida. Los pacientes del centro están distribuidos en 13 cupos, de los cuales hemos elegido dos al azar para el estudio muestral. Elaboramos una base de datos con el fin de recoger las características epidemiológicas de los enfermos, tratamientos que realizaban, densitometría ósea, factores de riesgo de osteoporosis, presencia de fracturas y su localización. La estimación de la probabilidad de fractura de cada paciente se realizó mediante la herramienta Frax. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Resultados: De un total de 2.668 pacientes, sesenta y ocho (2,55%) cumplían los criterios necesarios para entrar en el estudio. Un paciente era varón. La edad media fue de 70 años. Treinta pacientes presentaban una fractura previa (27% vertebral). En su mayoría los pacientes recibían tratamiento con bifosfonatos (66%). El 88% de los primeros tratamientos fueron prescritos por atención especializada: Traumatología (31%), Reumatología (19%) y Ginecología (12%). El risedronato fue el bifosfonato más frecuentemente prescrito (17 pacientes). La probabilidad media de osteoporosis mayor y fractura de cadera según la herramienta Frax fue del 10% y 4,2% respectivamente. Nueve enfermos habían realizado densitometría ósea y 7 tenían medición en cadera. Nueve pacientes fueron considerados como osteoporosis secundaria, de los cuales 3 tenían una fractura previa (33%).

Conclusiones: La incidencia de pacientes en tratamiento para la osteoporosis en nuestra área fue baja y con una edad avanzada. Traumatología es el servicio que más frecuentemente prescribe medicación para la osteoporosis. Su prescripción se basa fundamentalmente en la presencia de factores de riesgo y el antecedente de fractura. Una actitud vigilante hacia esta enfermedad podría permitir el diagnóstico precoz y evitar fracturas.

313. UVEÍTIS CRÓNICA EN NIÑOS. FACTORES INICIALES DE MAL PRONÓSTICO

J. Sánchez Bursón, R. Hernández, J. Uceda, N. Cid, R. Montero Granados y A. Piñero Bustamante

Unidad de Uveítis y Aparato Locomotor. Hospital de Valme. Sevilla.

Objetivo: Describir los síntomas clínicos en niños que presentaban uveítis crónica en razón a identificar datos demográficos, patológicos u oftalmológicos para determinar si alguno de ellos es predictor de complicaciones o pérdida visual.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los casos de pacientes menores de 16 años con afectación ocular de uveítis crónica que han sido visto en nuestra Unidad entre 1995 y 2009. Se había realizado de pruebas analíticas, inmunológicas e imagen para etiquetar los procesos etiológicos. Los estudios oftalmológicos comprendieron el segmento anterior, agudeza visual, presión intraocular, cornea y fondo de ojo. La reacción entre factores de riesgo fue estudiada mediante la prueba de Kaplan-Meier y Cox.

Resultados: Durante este periodo de tiempo un total de 96 pacientes fueron incluidos, 168 ojos, de estos 8 ojos se identificaron con factores que evolucionaron a la ceguera, en ningún caso bilateral. La forma más frecuente fue la uveítis anterior 65 (68%) y unilateral 54 (56%) Ninguno de estos tenía patología previa o se asoció a síntomas sistémicos. Los principales factores predictivos basales oculares de mal pronóstico fueron: 1º Inflamación vítrea severa, 2º Queratopatía en banda, 3º Edema macular y quiste macular, 4º Sinequias posteriores. En cuanto a los factores demográficos fueron: Sexo femenino e inicio de la enfermedad antes de los 4 años.

Conclusiones: Es necesario un abordaje precoz de los niños con uveítis e identificar rápidamente los factores de riesgo que van a condicionar complicaciones y pérdida visual desde la infancia.

314. UNIDADES DE FIBROMIALGIA (FM) Y DE SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA (SFC): NUESTRO MODELO ASISTENCIAL. DELIMITACIÓN DE RESPONSABILIDADES

R. Fíguls Poch, M. Riera Soler, H. Corominas Macías, D. Reina Sanz, D. Cerdá Gabaroi y M. Casademont Vilaseca

Hospital Comarcal del Baix Llobregat Moisès Broggi. Sant Joan Despí. Barcelona.

La OMS incluye la FM en el grupo de "Enfermedades del tejido conjuntivo" (M00-M99), apartado de "Enfermedades de los tejidos blandos" (M60-M79): "Trastorno de los tejidos blandos, no especificado". Para su diagnóstico se usan los criterios de Yunus, aceptados por la

8.2. Anexo B.

Fractura Femoral Bilateral Espontánea o con Traumatismo de Baja Energía. Reumatol. Clin; 2010. Vol 6; Pag 62.

62

XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

mejoría que supone el uso de biológicos en varios aspectos de la enfermedad (actividad, funcionalidad, calidad de vida...) pero no sobre el estado de ánimo.

Objetivo: Analizar la evolución de los síntomas psicológicos en pacientes afectados de una espondiloartropatía tratados con antiTNF y su relación con otras variables de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo multicéntrico de 62 pacientes afectados de SpA según criterios del European Spondyloarthropathy Study Group (48 espondilitis anquilosantes y 14 espondiloartropatías indiferenciadas) con indicación de terapia biológica según consenso de la SER. Los pacientes han recibido infliximab a dosis de 5 mg/kg/infusión en pauta estándar (0, 2, 6 y cada 8 semanas). Se registraron variables demográficas, número de articulaciones tumefactas (NAT), datos analíticos (VSG y PCR), metrológicos (Schöber y distancia dedo-suelo), cuestionarios de actividad y funcionalidad (BASDAI y BASFI), escalas de puntuación numérica (EPN) para la valoración del dolor diurno, nocturno y la valoración global por parte del paciente. Se han recogido dos tests psicológicos de autocumplimentación durante la infusión (al inicio del tratamiento y en la semana 22) validados para valorar la ansiedad (STAI-R: rasgo de personalidad ansiosa, STAI-E: estado puntual de ansiedad, con punto de corte en 6) y para medir la ansiedad más depresión (HADS, con punto de corte en 11). Se compararon los valores basales de las variables con los de la semana 22 mediante los tests de Student o Wilcoxon para las variables cuantitativas, y los tests de McNemar o Wilcoxon para las cualitativas. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria, considerando la disminución en el HADS de ≥ 3 puntos como variable dependiente dicotómica.

Resultados: La comparación de medias del HADS muestra una significativa disminución a las 22 semanas (16,78 + 7,90 vs 12,12 + 7,09; $p = 0,001$), y lo mismo si se considera HADS como variable categórica con el punto de corte a 11 puntos (74,2% basal vs 41,9%; $p = 0,012$). Los valores de STAI-E muestran una tendencia no significativa a la disminución ($p = 0,062$), confirmado en el análisis categórico con punto de corte en 6 (64,5% basal vs 38,7%, $p = 0,064$). Los valores de STAI-R no muestran diferencias significativas ($p = 1$), lo que refuerza la validez de resultados. También se observa una disminución significativa en el NAT ($p = 0,001$), en la Distancia dedo-suelo ($p = 0,043$), en la VSG ($p < 0,0001$), la PCR ($p < 0,0001$) y en los valores de EPN de valoración global, dolor diurno y nocturno ($p < 0,0001$), así como el BASDAI y el BASFI ($p < 0,0001$ y $p = 0,001$, respectivamente). En el análisis multivariado, las variables que retienen un valor predictivo independiente sobre la mejoría del HADS son la VSG basal (OR: 0,908-0,996) y el BASFI basal (OR: 0,422-0,990).

Conclusiones: Los pacientes con espondiloartropatías que han recibido terapia con infliximab han presentado una mejoría en los síntomas psicológicos, más marcada en la depresión que en la ansiedad. La VSG y sobre todo la funcionalidad articular son las dos variables que se asocian a los cambios psicológicos. Como era de esperar, otras variables que miden actividad de la enfermedad han experimentado una mejoría significativa.

89. FRACTURA FEMORAL BILATERAL ESPONTÁNEA O CON TRAUMATISMO DE BAJA ENERGÍA

A. Sánchez-Parada¹, A. López-Pardo¹, J. Miguel-Carrera², M. Bravo-Pérez¹, L.I. Ibáñez¹ y C. García-Porrúa³

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. ²Servicio de Reumatología. Hospital Xeral-Calde. Lugo. ³Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Atención Primaria. Lugo.

Introducción y objetivo: Los bifosfonatos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, estudios recientes con pequeño número de casos relacionan el uso a largo plazo de bifosfonatos con fractura femoral diafisaria y subtrocanterea

de baja energía. Nuestro objetivo es estudiar las características epidemiológicas de los pacientes con fractura femoral diafisaria bilateral espontánea o con traumatismo de baja energía desde octubre del 2008 hasta agosto 2009.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de todos los pacientes mayores de 18 años vistos por fractura femoral diafisaria bilateral espontánea o con traumatismo de baja energía desde octubre de 2008 hasta agosto de 2009. Este hospital da asistencia sanitaria a 250.000 habitantes y es de referencia para todos los pacientes con fractura femoral bilateral. Elaboramos una base de datos con el fin de recoger las características epidemiológicas de los enfermos, patrón y tipo de fractura, factores de riesgo de osteoporosis, densitometría ósea y tratamientos que realizaban.

Resultados: Dos mujeres cumplían los criterios necesarios para entrar en el estudio. La edad media fue de 64 años y todas las fracturas ocurrieron tras caída casual desde su propia altura. Ambos casos estaban diagnosticados de osteoporosis y en tratamiento con alendronato durante más de 5 años. El primero presentó una fractura diafisaria transversa con engrosamiento cortical de fémur derecho que evolucionó a pseudoartrosis necesitando nueva cirugía. Posteriormente, la paciente refirió dolor en muslo contralateral por lo se le realizó radiografía simple de fémur que demostró fractura de estrés. Siete meses más tarde acude por fractura diafisaria transversa con engrosamiento de la cortical de fémur izquierdo con buena evolución. En el otro caso, las dos fracturas fueron simultáneas. Su patrón radiográfico fue de engrosamiento cortical y disposición transversa en fémur izquierdo y oblicua corta en fémur derecho. Evolucionó a la curación en 9 meses. Las cuatro fracturas fueron tratadas con enclavado endomedular enrojado. En ambos casos, los parámetros disponibles del metabolismo fosfocálcico, incluyendo calcio, fosforo, parathormona y vitamina D fueron normales.

Conclusiones: La fractura diafisaria femoral transversa u oblicua corta espontánea o con traumatismo de baja energía y patrón radiográfico de engrosamiento cortical puede traducir un hueso más rígido y frágil. El tratamiento con bifosfonatos a largo plazo podría jugar algún papel en este tipo de fracturas. Un interrogatorio dirigido hacia la búsqueda de dolor en muslo en pacientes en tratamiento con bifosfonatos nos debe alertar de una posible fractura de estrés.

90. INFECCIÓN OSTEOARTICULAR FÚNGICA: A PROPÓSITO DE 5 CASOS

M. Martínez-Morillo¹, L. Mateo¹, S. Mínguez¹, A. Moltó¹, D. Grados¹, A. Olivé¹, S. Holgado¹, J. Cañellas¹, X. Tena¹ y M. Giménez²

¹Sección de Reumatología. ²Servicio de Microbiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

Introducción: Los hongos son una causa infrecuente de infección musculoesquelética. Su incidencia ha aumentando en los últimos años con el número de pacientes inmunodeprimidos y de su supervivencia. El diagnóstico se basa en la identificación del hongo en el cultivo del líquido sinovial o tejidos periarticulares y más raramente, en su observación con técnicas anatomopatológicas.

Objetivo: Describir las características clínicas, el tratamiento y la evolución de los pacientes diagnosticados de infección osteoarticular fúngica.

Pacientes y métodos: Diseño retrospectivo (1989-2009) en un hospital universitario con un área de referencia de 700.000 habitantes. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con artritis séptica procedentes de las bases de datos de los servicios de Reumatología, Microbiología y Anatomía Patológica (89 pacientes), y se seleccionaron las de origen fúngico (5 pacientes, un 5,6%). En todos los pacientes se había identificado un hongo en el cultivo de líquido articular o de tejidos periarticulares.

8.3. Anexo C.

Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo). Cadernos de Atención Primaria. Sept 2011. Vol 18, nº2 pag 85-89.

Orixinais

Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo).

Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo)

Jonatan Miguel-Carrera¹, María Esther Varela-Prado², Manuel Bravo-Pérez³, Carlos García-Porrúa⁴

¹ Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Villalba. Atención Primaria. Lugo.

² Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Islas Canarias. Atención Primaria. Lugo.

³ Médico Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Lucus Augusti. Lugo

⁴ Médico Especialista en Reumatología. Hospital Lucus Augusti. Lugo

Cad Aten Primaria
Año 2011
Volume 18
Páx. 85-89

RESUMEN

Objetivos: Conocer las características epidemiológicas de los pacientes mayores de 45 años, en tratamiento antiosteoporótico durante al menos un año atendidos en el Centro de Salud de Sarria (Lugo).

Diseño: Estudio observacional descriptivo transversal realizado en el Centro de Salud de Sarria. Nuestro centro da cobertura a aproximadamente 26.000 pacientes distribuidos en trece cupos. Hemos escogido al azar dos cupos y se recogieron los datos a partir de la consulta ordinaria.

Participantes: Nuestra población de estudio fue un total de 1497 pacientes.

Mediciones Principales: Elaboramos una base de datos con el fin de recoger las características epidemiológicas, factores de riesgo de osteoporosis, tratamientos, fracturas, densitometría ósea...

Resultados: De los 1497 pacientes, sesenta y ocho (4,5%) cumplían los criterios necesarios para entrar en el estudio. Un paciente era varón. La edad media fue 70 años. Sólo una mujer presentaba hábito tabáquico. Siete pacientes habían recibido tratamiento con corticoides y cinco reconocían ser bebedores habituales de tres o más dosis de alcohol por día. Un paciente estaba diagnosticado de artritis reumatoide. Treinta y dos pacientes habían presentado fractura, la más frecuente de origen vertebral (25%).

El grupo de fármacos más prescrito, a excepción del calcio y la vitamina D, fueron los bifosfonatos. El risedronato fue el bifosfonato más prescrito (16 pacientes).

Conclusiones:

La prevalencia de pacientes en tratamiento para la osteoporosis en nuestra área fue baja.

El perfil de paciente en nuestra área es el de una mujer de edad avanzada, preferentemente sin otros factores de riesgo y con fractura previa.

El risedronato es el fármaco más frecuentemente usado y generalmente se prescribe ante la presencia de factores de riesgo y el antecedente de fractura.

Una actitud vigilante hacia esta enfermedad podría permitir el diagnóstico precoz y evitar fracturas.

Palabras clave: Osteoporosis. Índice FRAX, Fractura

Correspondencia

Dr. Carlos García-Porrúa. Reumatología
Hospital Lucus Augusti - San Cibrao, sn. 27003 Lugo
Email: carlos.garcia.porrua@sergas.es

8.4. Anexo D.

Características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con cáncer de mama y en tratamiento con inhibidores de la aromatasa que durante el periodo 2008-2010 presentaron fractura de cadera. Comunicación Póster presentado en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFCyC). Junio 2012.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE



SERVIZO GALEGO de SAÚDE
Hospital Universitario Lucus Augusti Lugo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA AROMATASA QUE DURANTE EL PERIDO 2008-2010 PRESENTARON FRACTURA DE CADERA.

Marta Pacín-Cebral¹, Laura López Silva², Jonatan Miguel-Carrera³, Silvia Varela Ferreiro⁴, Carlos García-Porrúa⁵

¹ Médico Interno Residente en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Isles Canarias. Atención Primaria. Lugo.
² Médico Interno Residente en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud A Miño. Atención Primaria. Lugo.
³ Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Atención Primaria. Lugo.
⁴ Médico Especialista en Oncología. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo).
⁵ Médico Especialista en Reumatología. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo).

OBJETIVOS:
Los inhibidores de la aromatasa (IA), mediante deprivación estrogénica pueden suponer un factor de riesgo de osteoporosis. Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y en tratamiento con IA que han presentado fracturas de cadera.

MATERIAL Y MÉTODOS:
Estudio descriptivo retrospectivo. Hemos recogido los datos clínico-epidemiológicos de aquellas pacientes atendidas en nuestro hospital de referencia, durante el periodo 2008-2010, con diagnóstico de fractura de cadera y en tratamiento con IA por cáncer de mama. Elaboramos una base de datos con la edad al diagnóstico de cáncer de mama, edad a la fractura de cadera, tipo y tratamiento de la fractura, factores de riesgo para osteoporosis y tratamiento antiosteoporótico.

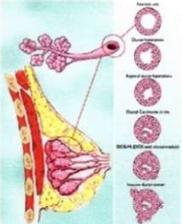


Figura 1. Sección transversal y tipos de cáncer de mama.



Imagen 1. Imagen radiológica de fractura peritrocantérea derecha en paciente en tratamiento con IA por cáncer de mama.

RESULTADOS:
- Durante el periodo 2008-2010 un total de 13 mujeres con Ca. Mama presentaron fractura de cadera. La edad media de inicio del Ca. de mama fue de 72 años y la presentación de la fractura ocurrió a los 82 años (Tabla 1). Más de la mitad (54%) sufrieron una fractura peritrocantérea (Gráfico 1). Todas precisaron ingreso hospitalario con una estancia media hospitalaria de 10 días.
- Las 13 mujeres con fractura precisaron intervención quirúrgica (11 clavos intramedulares y 2 prótesis).
- Todas las pacientes estaban en tratamiento con IA de tercera generación siendo el letrozol el más frecuente (prescrito en 6 pacientes).
- Ninguna de las pacientes había sido diagnosticada previamente de osteoporosis. Sin embargo, 3 pacientes presentaban EPOC y requerían para el control de las agudizaciones corticoides orales.
- De las 13 mujeres con fractura de cadera, 8 no recibieron tratamiento para su osteoporosis. Las cinco restantes (38,4%) recibieron tratamiento antiosteoporótico que incluía además de calcio y vitamina D, bifosfonato (2 casos), parathormona (1 caso) y ranelato de estroncio (1 caso) (Gráfico 2).

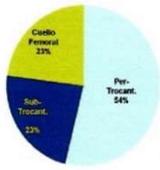


Gráfico 1. Distribución porcentual del tipo de fractura de cadera presentada por las pacientes del estudio.

Tabla 1. Características epidemiológicas

	Media	Mediana
Edad Ca Mama (1)	72	70
Edad Fractura (2)	82	84
Tiempo libre de fractura (3)	11	12

(1) Edad al diagnóstico del cáncer de mama en años.
 (2) Edad en el momento de la fractura en años.
 (3) Tiempo transcurrido en cada paciente desde el diagnóstico de Ca. Mama hasta la fractura de cadera.

tratamiento osteoporosis

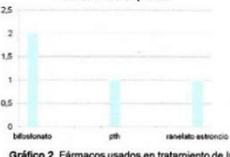


Gráfico 2. Fármacos usados en tratamiento de la osteoporosis.

CONCLUSIÓN:
 *Las pacientes con Ca de mama y fractura de cadera son pacientes con edad avanzada al diagnóstico del cáncer.
 *A pesar del antecedente de fractura de cadera, menos del 40% tenían prescrito tratamiento antiosteoporótico.
 *Aunque al tratarse de un estudio retrospectivo el número de fracturas de cadera puede estar infraestimada, el aumento progresivo en el uso de potentes IA para el tratamiento del Ca de mama puede contribuir a un aumento de la incidencia de osteoporosis y por tanto de las fracturas.
 *Una actitud vigilante en busca de osteoporosis en las pacientes mayores con diagnóstico de cáncer de mama y en tratamiento con IA pudiera evitar un incremento de las fracturas asociadas.

Bibliografía:
 - Salgado BA, Zivian MT. Aromatase inhibitors: side effects reported by 622 women. Breast Cancer Research and Treatment, vol 100. 2006 abstract 3131
 - Miguel-Carrera J, Varela-Prado ME, Bravo-Pérez M, García-Porrúa C. Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo). Cadernos de Atención Primaria 2011, vol 18, 85-89
 - Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. European Guidance for Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2008 Apr; 19 (4): 389-428
 - Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, Mc Closkey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M. National Osteoporosis Guideline Group. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the 50 years in the UK. Maturitas 2009 Feb 20; 62 (2):105-8

8.5. Anexo E.

Características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con cáncer de mama y en tratamiento con inhibidores de la aromataasa que durante el periodo 2008-2010 presentaron fractura de cadera. Libro Comunicaciones XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. ISBN: 978-84-15037-21-7. Pax 149. Semfyed ediciones. Barcelona Junio 2012.

Medicamentos / Medicina alternativa

/// ID 82

Análisis de la prescripción de opioides mayores en Asturias en el período 2003-2009
Menéndez García M, Fernández Rodríguez P, Cortes Velarde A, Fernández Tamargo F, Castaño Fernández E, Fuentes Vigil J
Área Sanitaria VIII. Asturias. Langreo. Asturias
Correo electrónico: margam@movistar.es

/// ID 147

Análisis de la prescripción de fentanilo transdérmico en un centro de salud
Cortes Velarde A, Fernández Rodríguez P, Menéndez García M, Fernández Tamargo F, Cortes Velarde M, Fuentes Vigil J
CS de La Felguera. Langreo. Asturias
Correo electrónico: anacortesv@hotmail.com

/// ID 355

Venta de antibióticos sin receta médica en farmacias independientes de Lima, Perú: aumento del nivel de resistencia bacteriana
Guillén M, Díez Tafur R, Trujillo Wurttele J, Loret de Mola C, Priale Zevallos C
CS Jaime Vera. Leganés. Comunidad de Madrid
Correo electrónico: mgga411@hotmail.com

/// ID 482

Prevalencia de uso de medicinas complementarias y alternativas en Atención Primaria de Girona
Elhamshari Rebollo K, Duch Casanova M, Olivé Salinas E, Lladó Sidera A, Rodríguez G, Cordon Granados F
CAP Montilivi. Girona. Cataluña
Correo electrónico: kher1983@gmail.com

Medicina y medios de comunicación

/// ID 518

Consultas médicas e internet: nuevo escenario para realizar consultas
García F, Spina S
Consultas en Internet. Buenos Aires. Otros
Correo electrónico: silviaspina@gmail.com

/// ID 560

Redes sociales: el futuro de la comunicación con el usuario al alcance de un dedo
Crespo Palau J, Collado Cuco A, Morales Suárez E, Enri Fernández E, Esquius Rodríguez M, Espejo Vidal T
ABS Vandellós-L'Hospitalet. L'Hospitalet de l'infant. Cataluña
Correo electrónico: jmcrespo@comt.org

Neurología / cerebrovascular

/// ID 644

Mis piernas me quitan el sueño
Marco Aguado M, López Féliz C, Clemente Jiménez S, Gargallo Gómez P, Guillén Lorente S, Pérez Trullén J
CS Acur Sur, CS Arrabal, Hospital Rojo Villanova. Zaragoza. Aragón
Correo electrónico: sguillore@comt.com

Osteoporosis / Aparato locomotor

/// ID 68

Incidencia de fracturas osteoporóticas en mayores de 50 años en una zona básica de salud-Atención Primaria durante un período de 5 años
Llorca Defior M, Palacios Delgado R, Velazco Ramón H, Pérez-Crespo Gómez C, Flores Álvarez A, García Guerrero L
CS San Antón. Cartagena. Murcia
Correo electrónico: miryamllorca@gmail.com

/// ID 161

Tratamiento de la osteoporosis en un centro de salud: tipos de prescripción y cumplimiento terapéutico
Palacios Delgado R, Llorca Defior M, Velazco Ramón H, Flores Álvarez A, Peña Doncel-Moriano J, Nuño Larosa Carrillo R
CS San Antón. Cartagena. Murcia
Correo electrónico: raquelipa@hotmail.com

/// ID 420

Definición e implantación de la vía clínica de osteoporosis
García Bernal G, Zapater Martín P, Clua Espuny J, Carot Domènech J, Cugat Gimeno M, Arasa Fava J
ABS Tortosa 1 est; ABS Terra Alta; Hospital Verge de La Cinta. Tortosa. Cataluña
Correo electrónico: ggarcia.ebre.ics@gencat.cat

/// ID 487

Fracturas de cadera: ¿sabemos identificar a nuestros pacientes con riesgo?
Reyes Reyes C, Ferriz Villanueva G, Hoyo J, Feliz Florián M, Palacio S, Moral Peláez I
EAP Sardenya; EAP Vic Sud; EAP Sagrada Família;
CAP Les Corts; Capse (CAP Rosselló y CAP Casanova).
Barcelona. Cataluña
Correo electrónico: creyes@eapsardenya.cat

/// ID 489

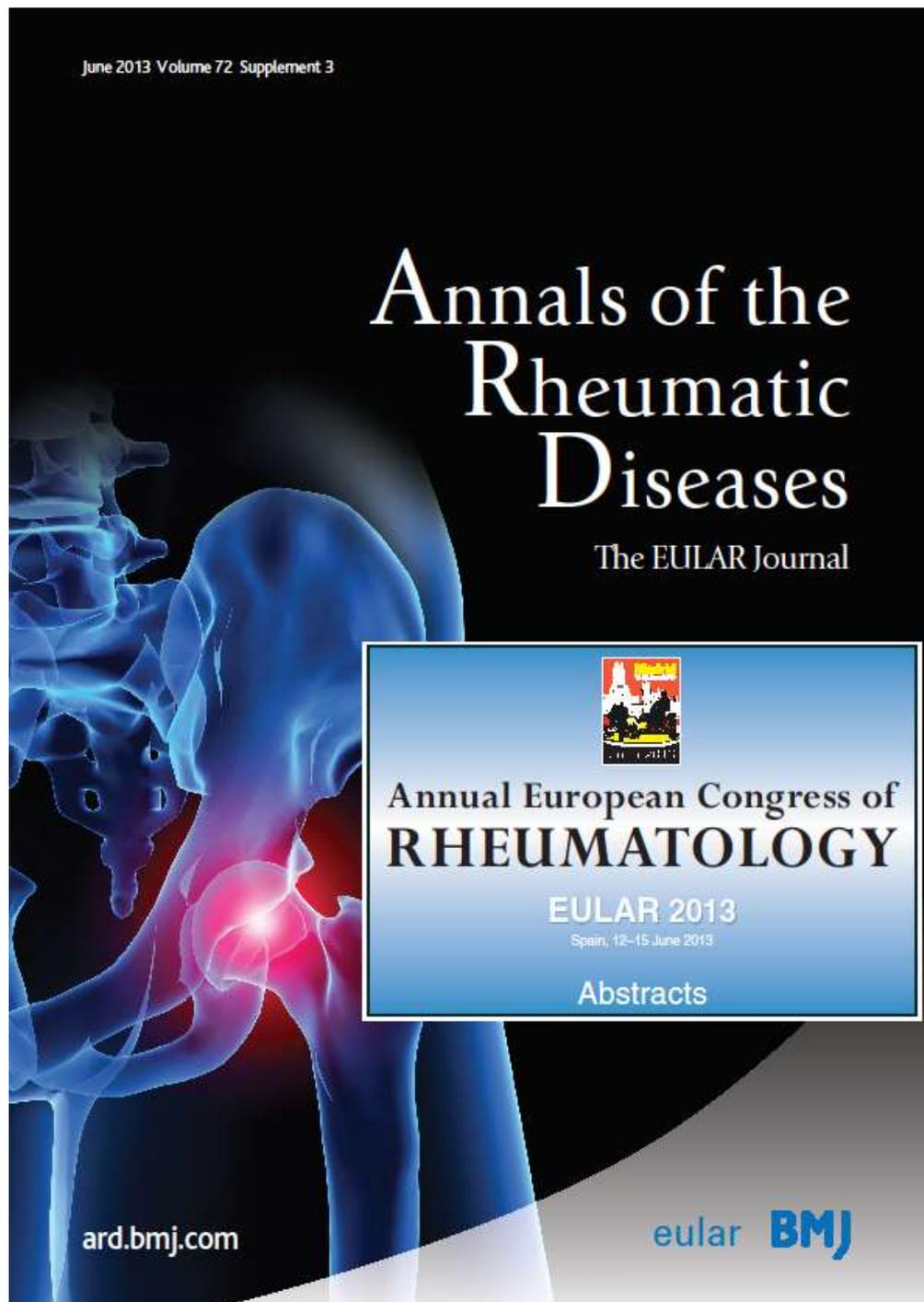
Asociación de los inhibidores de la bomba de protones con la fractura de cadera en un país del área mediterránea
Reyes Reyes C, Coderch Aris M, Rojas Blanc M, Hirashiki Arango C, Casanovas Font J, Brotons Cuixart C
EAP Sardenya; EAP Vic Sud; EAP Sagrada Família;
CAP Les Corts; Capse (CAP Rosselló y CAP Casanova).
Barcelona. Cataluña
Correo electrónico: creyes@eapsardenya.cat

/// ID 661

Características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con cáncer de mama y en tratamiento con inhibidores de la aromataasa que durante el período 2008-2010 presentaron fractura de cadera
Pacin-Cebral M, López-Silva L, Miguel-Carrera J, Varela-Ferreiro S, García-Porrua C
UD de MFC. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. Galicia
Correo electrónico: martapacinebral@yahoo.es

8.6. Anexo F.

Clinical and epidemiological characteristics of women with breast cancer and aromatase inhibitors treatment who presented hip fracture between 2008-2010. *Annals of Rheumatic Diseases*. Vol 72. Supplement 3. Pax 1049. ISSN 0003-4967 (impresa); 1468-2060 (online). Junio 2013.



Abstracts accepted for publication

Primary Care abstracts

AB0810-PC EVEN SHORT TERM TREATMENT WITH NSAIDS MAY BE UNSAFE: THE FEASIBILITY OF REPLACING THE NSAID PRESCRIPTION WITH REGULAR PARACETEMOL

G. Ott¹, C. O'Connor², K. McGrogan¹. ¹Department of Medicine, ²Department of General Practice, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

Background: The NSAID prescription is prevalent in patients seen in primary care with rheumatic and musculoskeletal problems (1). New evidence suggests that there is a significant increase in the risk of death or myocardial infarction (MI), in patients with previous MI when given even short term treatment with NSAIDs (2). Although NSAIDs have been shown to be superior to paracetamol in their analgesic effect, this difference is small (3).

Objectives: We therefore studied the prescribing of NSAIDs by duration of use, indication and the concomitant prescribing of paracetamol in a large Dublin primary care facility. The principal aim was to determine if patients could have been given a trial prescription for regular paracetamol instead of an NSAID.

Methods: The clinic active patient list (n=10,000) was studied by interrogating the practice management software, to identify patients over 50 years who had been prescribed NSAIDs for any duration, over a two month period in late 2012. All of the prescribed NSAIDs at the clinic were included.

A record was kept of the indication for treatment and the duration of prescription, as well as whether the patient was also prescribed or known to be taking paracetamol.

Results: 108 (45 male) patients were prescribed NSAIDs during the period of the study (aged 50-87 years). 29/108 (26.9%) were concomitantly prescribed paracetamol. This number increased for those prescribed NSAIDs for longer than one month to 17/108 (29%).

The indications for NSAID were as follows: Musculoskeletal pain: 31 (29.7%); Osteoarthritis: 22 (20.4%); Pain (not specified): 19 (17.6%); Back Pain: 15 (13.9%); Miscellaneous: 10 (9.3%); Inflammatory arthritis: 7 (6.5%); Viral illness: 4 (3.7%).

Conclusions: Many indications for NSAIDs in this study do not have an underlying inflammatory component. Given the indications for the prescription of NSAIDs in this study, nearly all patients would likely benefit from either a replacing the NSAID with paracetamol, or the addition of paracetamol to their NSAID prescription.

Recent recommendations in treating osteoarthritis do not advocate NSAIDs over paracetamol (4). The authors contend that many cases could safely be prescribed paracetamol, as a trial, or in addition to their NSAID with a view to limiting the cumulative dose.

References: 1. Olesen AMS, Fosbøl EL, Lindhardt J, Folke F, Charlott M, Seimer C, et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Clinical Perspective*. *Circulation*. 2011;123(20):2226-35.

2. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;28(5):696-92.

3. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1(1).

4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(4):465-74.

Disclosure of Interest: None Declared

AB0811-PC EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL WITH METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

G. Carino¹, A. Cozzolongo², R. Maggio¹. ¹Rheumatology, Asl Lecce, Casarano, ²Rheumatology, ASL BARI, Bari, Italy

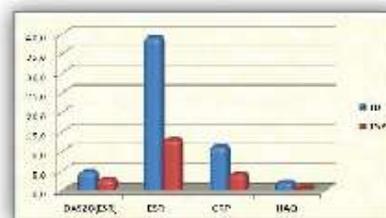
Background: Certolizumab Pegol (CZP), administered every 2 weeks in combination with Methotrexate (MTX), showed rapid efficacy and had an acceptable safety profile in patients (pts) with RA in several clinical trials.

Objectives: To confirm the efficacy and safety of CZP+MTX in pts with active RA and an previous inadequate response to MTX.

Methods: In this study 17 pts [mean age±SD: 52±7.1 years (min-max 38-62)] with active RA [CRP: 11.1±5.7 mg/L (6.3-24), ESR: 38.5±12.6 (24-67) mm/h, DAS28(ESR): 4.7±0.4 (4.1-5.2), HAQ: 1.9±0.3 (1.0-2.3)] received CZP every two weeks (Wks) [a dose of 400mg for the first three times (at Wks 0, 2 and 4) followed by 200mg] and a stable dose of MTX (10-20 mg/Wk) for 52 weeks.

Results: 16 pts completed the study, because a case of pancytopenia determined the discontinuation of the drug in one pt. This was the only adverse event. DAS28(ESR) was significantly lower after 52 Wks (P=0.00013). HAQ, pain and global disease activity had significantly improved after 52 Wks. In table I is shown the average value of DAS28(ESR), ESR, CRP and HAQ at the beginning of the study (T0) and after 52 Weeks (T52).

Table I. Average value of DAS28(ESR), ESR, CRP and HAQ. Imagegraph:



Conclusions: Use of CZP 200mg (after three initial subministrations of 400 mg) every 2 Wks + MTX resulted in a rapid and sustained reduction of RA signs, symptoms and pain, and improved physical function. CZP had an acceptable safety profile. This confirms the efficacy and safety of CZP in MTX refractory RA.

Disclosure of Interest: None Declared

AB0812-PC CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH BREAST CANCER AND AROMATASE INHIBITORS TREATMENT WHO PRESENTED HIP FRACTURE BETWEEN 2008-2010

M. Pacín-Cebal¹, L. López-Silva², J. Miguel-Carrera³, S. Varela-Ferreiro⁴, C. García-Pomua⁵. ¹Centro de Salud Islas Canarias, ²Centro de Salud Milagrosa, ³Centro de Salud Foz, ⁴Oncology, ⁵Rheumatology, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain

Background: The main source of estrogen is produced in peripheral tissues in post-menopausal women. Due to this, lowering estrogen production at peripheral tissues with aromatase inhibitors might be an additional risk factor for osteoporosis and hip fracture.

Objectives: Our aim was to analyze the clinical and epidemiological characteristics of women who had a hip fracture and had been diagnosed as having breast cancer and treated with IA.

Methods: We conducted a retrospective study of the case records of all adult women diagnosed with hip fracture and IA treatment for breast cancer from January 2008 through December 2010. The Hospital Universitario Lucus Augusti is the only referral center for our population. Statistical analyses were performed using SPSS.

Results: Thirteen women who had suffered breast cancer and IA treatment presented hip fracture during the period 2008-2010. From all hip fractures found, 7 were trochanteric, 3 subtrochanteric and 3 had occurred in femoral neck. The median age at the time of fracture was 83 years. All fractures require hospitalization and surgery. The median age at the time of breast cancer diagnosis was 72 years. All patients were treated with third-generation IA and none had been previously diagnosed as having osteoporosis. Five patients (38.4%) received anti-osteoporotic treatment after hip fracture.

Conclusions: Hip fractures occur in those patients with breast cancer and treatment with IA when they have diagnosed in an elderly age (median age 72). In these patients, a better physician awareness looking for risk factor for osteoporosis, especially in elderly people could decrease the number of hip fractures. Treatment after hip fracture should be required.

References: - Salgado BA, Zvirian MT. Aromatase inhibitors: side effects reported by 622 women. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2006; 100: abstract 3131

- Miguel-Carrera J, Varela-Prado ME, Bravo-Perez M, Garcia-Pomua C. Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarmía (Lugo). *Cadernos de Atención Primaria* 2011; 18:85-9

- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Deimas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. European Guidance for Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2008; 15:399-428

- Corbett J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, Mc Closkey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M; National Osteoporosis Guideline Group. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the 50 years in the UK. *Maturitas* 2009; 62:105-8

Disclosure of Interest: None Declared

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH BREAST CANCER AND AROMATASE INHIBITORS TREATMENT WHO PRESENTED HIP FRACTURE BETWEEN 2008- 2010

Marta Pacin-Cebral¹, Laura López Silva², Jonatan Miguel-Carrera³, Silvia Varela Ferreiro⁴, Carlos García-Porrúa⁵

¹ Resident in Family and Community Medicine, Centro de Salud de Islas Canarias, Primary Care, Lugo.

² Resident in Family and Community Medicine, Centro de Salud A Milagrosa, Primary Care, Lugo.

³ Family Physician, Centro Salud Foz, Primary Care, Lugo.

⁴ Oncology Physician, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

⁵ Rheumatology Physician, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.



Annual European Congress
of Rheumatology

OBJECTIVE:

Aromatase inhibitors (IA) by estrogen deprivation may present a risk factor for osteoporosis. Our aim was to analyze the clinical and epidemiological characteristics of women who had a hip fracture and had been diagnosed with breast cancer treated with IA.

METHODS:

Retrospective study.

We made a data capture with clinical and epidemiological characteristics of women with breast cancer and IA treatment who presented hip fracture during 2008-2010. The Hospital Universitario Lucus Augusti is the only referral center for our population. We developed a database with the age at diagnosis of breast cancer, age at hip fracture, type and treatment of fracture, osteoporosis risk factors and treatment.



Picture 1. Right thochanteric fracture of women with breast cancer and AI treatment.

RESULTS:

-From January 2008 through December 2010 thirteen women who had suffered breast cancer and had received IA treatment presented hip fracture. The median age at the time of breast cancer diagnosis was 72. Hip fracture occurred at 82 (Table 1). From all hip fractures 54% were thochanteric (Figure 2). All fractures required hospitalization.

- Surgery was required in all of this patients (11 intramedullary nail y 2 protesis).

- All patients were treated with third-generation IA. The most comun was letrozole (6 patients).

- No one had been previously diagnosis as having osteoporosis. However, three patients presented chronic obstructive pulmonary disease and they have required oral corticosteroids.

- Of all women with hip fracture 8 did not received anti-osteoporotic treatment. Five patients (38.4%) received anti-osteoporotic treatment with calcio and vitamine D. Oral bisphosphonates were added in 2 cases. Others two cases parathormone and stroncio ranelate in one case.

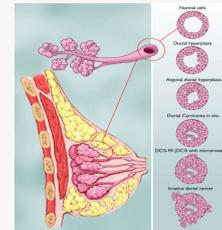


Figure 1. Histopatolgy

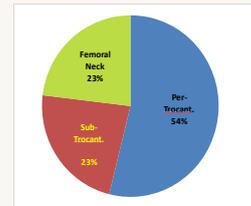


Figure 2. Type of hip fractures (percentual distribution).

Osteoporosis treatment

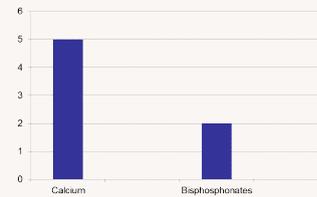


Figure 3. Anti-osteoporotic treatment.

Table 1. Epidemiological characteristics.

	Median	Mediana
Age breast cancer (1)	72	70
Age fracture (2)	82	84
Fracture free time (3)	11	12

(1) Age at the time of breast cancer diagnosis (years), (2) Age at the time of hip fracture (years), (3) Time from breast cancer diagnosis through hip fracture.

CONCLUSIONS:

- Hip fractures occur in those patients with breast cancer and treatment with IA when they have been diagnosed in an elderly age.
- Despite the history of hip fracture less than 40% anti-osteoporotic treatment was prescribed.
- Hip fracture proporcion can be underestimated due to our study is retrospective study. Progressive use of powerful IA can increase the incidence of osteoporosis and hip fracture.
- An increased aware in searching for osteoporosis in elderly women whith breast cancer diagnosis and IA treatment could avoid associated fractures.

Bibliografic

- Salgado BA, Zivian MT. Aromatase inhibitors: side effects reported by 622 women. Breast Cancer Research and Treatment, vol 100. 2006 abstract 3131
- Miguel-Carrera J, Varela-Prado ME, Bravo-Perez M, Garcia-Porrúa C. Características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento antiosteoporótico del Centro de Salud de Sarria (Lugo). Cadernos de Atención Primaria 2011, vol 18: 85-89
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. European Guidance for Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal women. Osteoporosis Int, 2008 Apr; 19 (4): 399-428
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, Mc Closkey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M; National Osteoporosis Guideline Group. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the 50 years in the UK. Maturitas 2009 Feb 20; 62 (2):105-8

8.7. Anexo G.

Prevalencia de osteoporosis, fractura y déficit de vitamina D en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata. XXXIV Congreso de la semFYC (Sociedad española de medicina de familia y comunitaria). ISSN 2339-9333. Junio 2014.



Prevalencia de Osteoporosis, Fracturas y Déficit de Vitamina D en pacientes con reciente diagnóstico de Cáncer de Próstata.

Autores: Miguel-Carrera J¹, García-Porrúa C², Picallo-Sánchez JA³, De Toro-Santos FJ⁴.

1. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. PAC Becerreá (Lugo). Servicio Galego de Saúde (SERGAS).
2. Médico Adjunto Reumatología. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo). Servicio Galego de Saúde (SERGAS).
3. Médico Adjunto Urología. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo). Servicio Galego de Saúde (SERGAS).
4. Jefe Servicio de Reumatología. Hospital Universitario A Coruña (A Coruña). Servicio Galego de Saúde (SERGAS).



Palabras Clave: Osteoporosis, Hombres, Neoplasia de Próstata.

Objetivos:

- Estudiar la prevalencia y factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico.
- Estimar la probabilidad de fractura mediante la Herramienta FRAX.

Material y Métodos:

- Estudio observacional descriptivo entre Atención Primaria, Urología y Reumatología de todos aquellos pacientes diagnosticados mediante anatomía patológica de cáncer de próstata durante el año 2012.
- Nuestra área da cobertura a aproximadamente 200.000 habitantes de predominio rural y envejecido.
- Todos los sujetos se incluyeron en el primer mes desde el diagnóstico de cáncer de próstata una vez excluida enfermedad metastásica y previamente al tratamiento.
- A todos se les solicitó marcadores de metabolismo óseo, radiografía de columna dorsolumbar, densitometría ósea y se estimó el riesgo de fractura mediante la Herramienta de evaluación desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (Herramienta FRAX).
- Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Galicia.

Resultados:

- Ochenta y tres pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio.
- Edad media 67 años e IMC medio 28,3.
- El 32,5% fueron diagnosticados de osteoporosis.
- Sólo uno recibía previamente tratamiento para OP.
- Factores de Riesgo:
 - El 30% tenían fracturas osteoporóticas previas de las cuales el 88% eran vertebrales.
 - El 26,5 consumían alcohol (26,5%), un 23 % tabaco y en el 19% los padres tenía fractura de cadera.
- El 99% tenían déficit de vitamina D. De estos un 30% presentaban PTH elevada.
- La media de DMO en cuello femoral fue de T-1,14 y en columna lumbar de T-1,35.
- La media de la probabilidad de fractura osteoporótica mayor a 10 años fue de 5,28% y la de cadera fue de 2,63%.

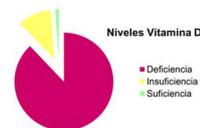


Figura 1. Niveles de Vitamina D. Deficiencia < 20 ng/ml; Insuficiencia 20-30 ng/ml; Suficiencia > 30 ng/ml.

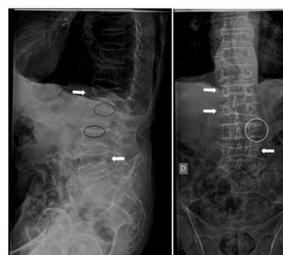
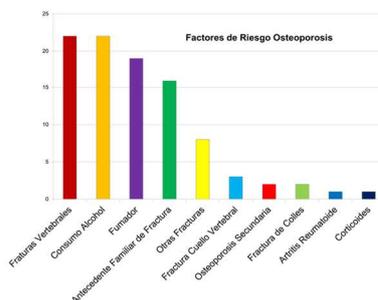


Figura 2: Aplastamientos vertebrales de L1, L2, L3 y L4

Conclusiones:

- La prevalencia de osteoporosis en la población de estudio fue alta, sin embargo sólo un paciente recibía tratamiento.
- Uno de cada tres pacientes tenía una fractura osteoporótica previa.
- Los factores de riesgo modificables son prevalentes en este grupo de pacientes.
- El déficit de vitamina D es muy frecuente y de estos un tercio tenían la PTH elevada.

Bibliografía:

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994; 843:1-129.
2. FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. [Acceso Febrero-2014]. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=sp>.
3. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med. 2011;364:248-54. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1009510>.

8.8. Anexo H

Prevalencia de osteoporosis, Estimación de la probabilidad de fractura y estudio del metabolismo óseo en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata en el área sanitaria de Lugo. *Aten Primaria*. 2018 Mar;50(3):176-183

Aten Primaria. 2018;50(3):176-183



Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



ORIGINAL

Prevalencia de osteoporosis, estimación de la probabilidad de fractura y estudio del metabolismo óseo en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata en el área sanitaria de Lugo[☆]



Jonatan Miguel-Carrera^{a,*}, Carlos García-Porrúa^b, Francisco Javier de Toro Santos^c y Jose Antonio Picallo-Sánchez^d

^a Punto de Atención Continuada Fingoi (Lugo), Estructura Organizativa de Gestión Integrada (EOXI) Lugo, Cervo y Monforte, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Lugo, España

^b Sección de Reumatología, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Lugo, España

^c Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^d Servicio de Urología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), A Coruña, España

Recibido el 5 de agosto de 2016; aceptado el 8 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 17 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Fractura;
Varones;
Cáncer de próstata;
Vitamina D

Resumen

Objetivo: Estudiar la prevalencia de osteoporosis y probabilidad de fractura en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo y transversal.

Emplazamiento: Estudio realizado desde atención primaria del área sanitaria de Lugo en colaboración con los servicios de Reumatología y Urología de nuestro hospital de referencia.

Participantes: Pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sin enfermedad metastásica ósea, desde enero a diciembre del año 2012.

Mediciones principales: Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y densitométricas implicadas en la osteoporosis. Se estimó la probabilidad de fractura mediante la herramienta FRAX[®].

Resultados: Ochenta y tres pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Ninguno fue excluido. La edad media fue de 67 años. El índice de masa corporal fue de 28,28. Veinticinco pacientes (30,1%) presentaban fracturas osteoporóticas previas. Otros factores de riesgo prevalentes fueron el alcohol (26,5%) y el tabaco (22,9%). Ochenta y dos sujetos presentaban valores de vitamina D por debajo de lo normal (98,80%). La densitometría de cuello femoral mostró que el 8,9% presentaron osteoporosis y el 54% osteopenia.

[☆] Este trabajo ha sido parcialmente presentado como póster con defensa en el 34.º Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jonatan.miguel.carrera@sergas.es (J. Miguel-Carrera).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.006>

0212-6567/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

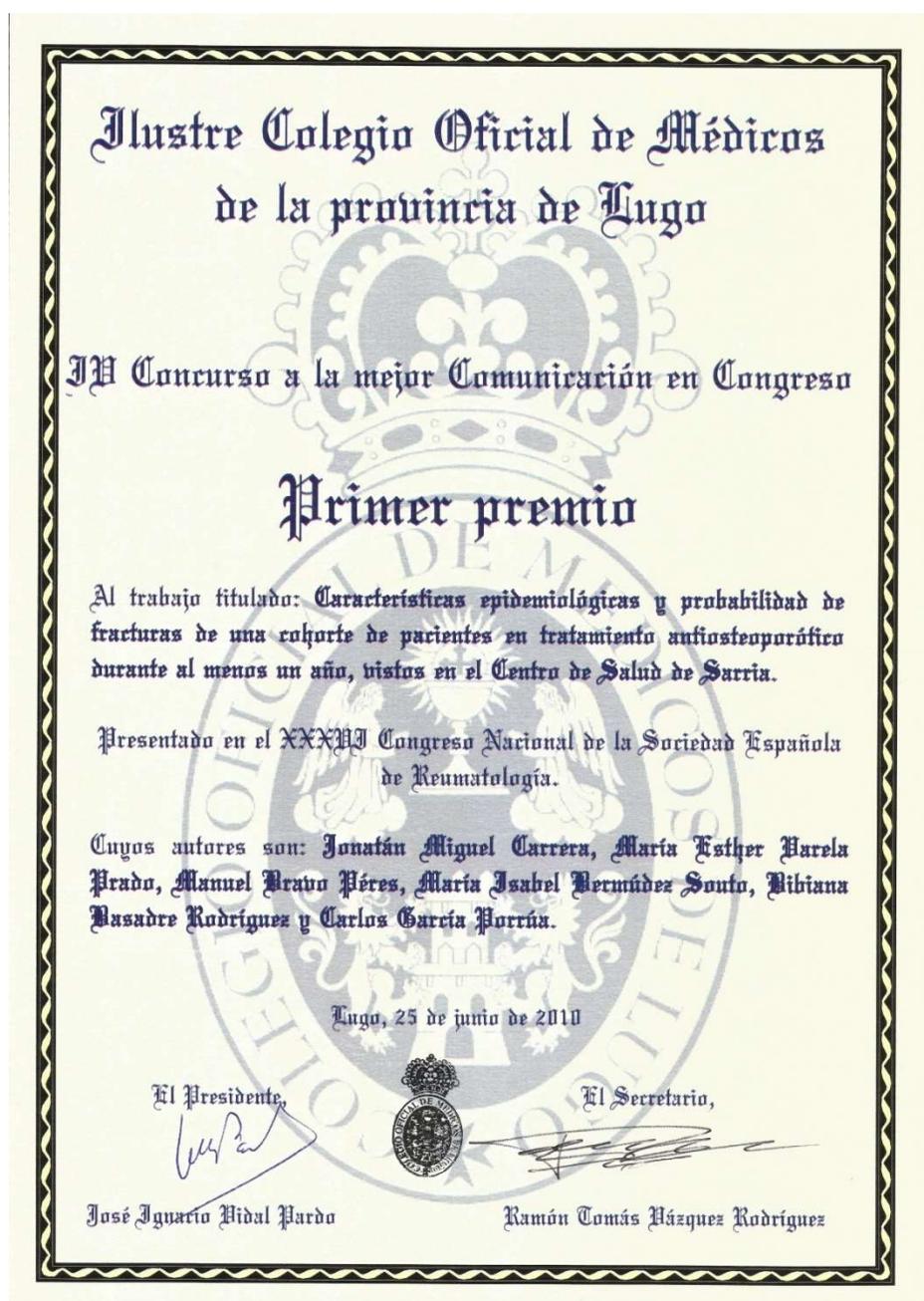
8.9. Anexo I

Primer Premio al mejor póster en el “VIII Premio Dr. Ulises Romero” por el trabajo titulado: “Características epidemiológicas y probabilidad de fractura de una cohorte de pacientes en tratamiento antiosteoporótico durante al menos un año, vistos en el Centro de Salud de Sarria (Lugo)”



8.10. Anexo J

Primer Premio en el IV Concurso a la mejor Comunicación en Congreso, otorgado por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la provincia de Lugo al trabajo titulado: “Características epidemiológicas y probabilidad de fractura de una cohorte de pacientes en tratamiento antiosteoporótico durante al menos un año, vistos en el Centro de Salud de Sarria (Lugo)”.



8.11. Anexo K.

Dictamen favorable por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica de Galicia.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia,

HACE CONSTAR QUE:

1. El CEIC de Galicia cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 de ensayos clínicos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
2. El CEIC de Galicia tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del CEIC de Galicia es:
 - D. Rosendo Bugarín González, (**Presidente**). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
 - D. Manuel Portela Romero. (**Vicepresidente**). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D.ª Paula Mª López Vázquez, (**Secretaria**). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
 - D. Edmundo Rey Rodríguez (**Secretario Suplente**). Licenciado en Farmacia.
 - D. Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.
 - D. Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
 - D. Emilio Casariego Vales. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D. Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D.ª Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
 - D. José Julio Des Diz. Médico Especialista en Oftalmología.
 - D. José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D. José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
 - D. Jesús García Mata. Médico Especialista en Oncología.
 - Dr. Ricardo García-Mayor García. Médico Especialista en Endocrinología.
 - D.ª Marta Gil Pérez. Licenciada en Derecho.
 - D. Arturo González Quintela. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D.ª Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D. Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
 - D. Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D.ª María Ponte García. Licenciada en Derecho.
 - D.ª Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
 - D. Fernando Tato Herrero. Médico Especialista en Farmacología Clínica.
 - D.ª Teresa Vázquez Pumariño. Diplomada Universitaria de Enfermería.
 - D.ª Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.
 - D.ª Irene Zarra Ferro. Farmacéutica de Atención Especializada.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador, en Santiago de Compostela, a 31 de enero de 2012.



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 31/01/2012 el estudio:

Título: Evaluar la incidencia de Osteoporosis y la probabilidad de fractura en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el área de Lugo

Promotor: Jonatan Miguel Carrera

Código do Promotor:

Código de Registro CEIC de Galicia: 2011/403

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.S. Villalba	Jonatan Miguel Carrera
Hospital Universitario Lucus Augusti	Carlos García Porrúa, José Antonio Picallo Sánchez

En Santiago de Compostela a 07 de febrero de 2012
La Secretaria

Paula M. López Vázquez



8.12. Anexo L

Declaración de viabilidad por la Comisión de Investigación del Hospital Lucus Augusti.



D. Carlos González Juanatey, en su condición de Secretario de la Comisión de Investigación del Hospital Lucus Augusti en virtud de la **Resolución de 8 de febrero de 2012, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se aprueba la convocatoria de ayudas de la Acción Estratégica de Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011.**

DECLARA,

La Viabilidad en todos sus términos del proyecto de investigación con título "Evaluar la incidencia de osteoporosis y la probabilidad de fractura en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en el área de Lugo" del que es investigador principal Carlos García Porrua, y que fue evaluado con fecha 04/06/2012.

Y para que conste a los efectos oportunos según se recoge en las bases de la citada convocatoria, firma la presente declaración.

En Lugo a 4 de junio de 2012

Fdo. Carlos González Juanatey

Secretario de la Comisión de Investigación de Hospital Lucus Augusti