



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina

ESTUDI DE LA INCIDÈNCIA DE FRACTURA PER FRAGILITAT EN DONES AMB CÀNCER DE MAMA: FACTORS ASSOCIATS

Tesi Doctoral presentada per Sílvia Güell Parnau
per optar al grau de Doctor

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA
Departament de Medicina

Directors de la Tesi:

Dr. Rafael Azagra Ledesma

Dra. Gloria Encabo Duro

Tutor de la Tesi:

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Barcelona, Maig de 2017

Agraïments.

En primer lloc vull agrair als doctors Rafael Azagra i Glòria Encabo per dirigir la meva tesi doctoral, per guiar-me en el meu aprenentatge i per les seves aportacions sempre fetes amb generositat i esperit d'ajuda constant.

Al Dr Albert Selva O' Callaghan, per la seva tutorització en aquest treball.

Al grup Grup de Recerca en Osteoporosi i Malalties músculo - esquelètiques en Atenció Primària (GROIMAP) de l'IDIAP Jordi Gol i Gorina, per permetre'm col·laborar en els seus projectes de recerca. Aquí és on va nèixer la present tesi doctoral.

A l'IDIAP Jordi Gol i Gorina, de l'Institut Català de la Salut per haver-me otorgat la beca per a la realització de la tesi doctoral a l'atenció primària. També pel seu suport, en especial al Dr. Pere Torà i al Dr. Josep M^a Manresa.

A la Universitat Autònoma de Barcelona pel mestratge durant el període de Doctorat. També a l'aportació dels professionals de la Universitat Internacional de Catalunya.

Als professionals del Cap Badia i en especial a la Griselda Gasulla, la meva tutora en el període de formació postgrau, per ensenyar-me la medicina de família; als professionals del CAP Montcada i als seus residents, amb qui comparteixo la pràctica professional. D'ells aprenc cada dia.

Al Tomàs, pel suport donat en tot moment.

Als meus pares Joan i Carme i als meus oncles Pere i M^a Rosa pel seu esforç i per creure en el meu futur.

A la M^a del Mar, en Joan i l'Eugènia per la comprensió i ajuda.

A la família de Corçà, La Bisbal i Tàrrega i a tots els amics pels ànims que he rebut.

El que sabem és una gota d'aigua, el que ignorem és un oceà.

Isaac Neewton

ÍNDEX.

1. RESUM.	9
2. INTRODUCCIÓ.	13
2.1. Introducció General.	13
2.2. L'Osteoporosi.	14
2.3. Densitat mineral òssia (DMO).	18
2.4. Fractura osteoporòtica.	20
2.4.1. Fractura vertebral osteoporòtica.	
2.4.2. Fractura de coll de fèmur osteoporòtica.	
2.4.3. Fractura osteoporòtica de l'epífisi distal del radi.	
2.4.4. Fractura proximal de l'húmer.	
2.4.5. Altres tipus de fractura osteoporòtica.	
2.5. Fractura osteoporòtica secundària (glucocorticoides).	31
2.6. Qualitat de vida en les persones amb fractura osteoporòtica.	31
2.7. Tractament de l'osteoporosi.	32
2.7.1. Vitamina D.	
2.7.2. Calci.	
2.7.3. Bifosfonats.	
2.7.4. Tractament hormonal substitutiu.	
2.7.5. Moduladors selectius de receptors d'estrògens.	
2.7.6. Calcitonina.	
2.7.7. Ranelat d'estronci.	
2.7.8. Denosumab.	
2.7.9. Teriparatida.	
2.8. Conseqüències de l'envelliment.	39
2.9. Cohort FRIDEX.	41
2.10. Eina FRAX: Predicció del risc de fractures.	42
2.10.1. Eina FRAX.	
2.10.2. Model FRIDEX.	
2.11. Càncer de mama.	50
2.11.1. Factors de risc de càncer de mama.	
2.11.2. Factors protectors del càncer de mama.	

2.11.3. Tipus de càncer de mama.	
2.11.4. Diagnòstic de càncer de mama.	
2.11.5. Factors pronòstics del càncer de mama.	
2.11.6. Tractament del càncer de mama.	
2.12. Efectes dels estrògens.	56
2.13. Tractament del càncer de mama amb hormonoteràpia.	57
2.13.1. Tamoxifè.	
2.13.2. Fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.	
2.13.3. Efectes dels inhibidors de l'aromatasa sobre l'os.	
2.14. Recomanacions de tractament amb inhibidors de l'aromatasa.	65
2.15. Maneig de la pèrdua òssia per inhibidors de l'aromatasa.	71
3. HIPÒTESI DE TREBALL.	77
4. OBJECTIUS.	79
4.1. Objectius principals.	
4.2. Objectius secundaris.	
5. MATERIAL I MÈTODES.	81
5.1. Disseny.	
5.2. Àmbit de l'estudi.	
5.3. Subjectes de l'estudi.	
5.4. Criteris d'inclusió.	
5.5. Criteris d'exclusió.	
5.6. Període de l'estudi.	
5.7. Procediment.	
5.8. Compromís ètic.	
5.9. Pla d'anàlisi.	
6. RESULTATS.	85
6.1. Descripció de la població.	85
6.1.1. Descripció de la població de l'estudi.	
6.1.2. Fractures prevalents a l'inici del tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.	
6.1.3. Fàrmacs concomitants.	
6.2. Inhibidors de l'aromatasa.	90
6.2.1. Diferències entre les dones que han fet tractament	

	amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa i les que no l'han fet.	
6.3.	Densitometries.	95
6.3.1.	Densitometria inicial.	
6.3.2.	Evolució de la densitometria al llarg del seguiment: Evolució de la densitometria inicial-final al llarg dels tractaments amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa: A les 3 localitzacions, en g/cm ² i en T-score.	
6.3.3.	Densitometries i fàrmacs inhibidors de l'aromatasa: Evolució densitomètrica entre l'inici i el final.	
6.3.4.	Comparació de cada inhibidor de l'aromatasa amb no inhibidor de l'aromatasa.	
6.3.5.	Evolució densitomètrica en funció del temps i tractament.	
6.3.6.	Comparació de les diferències entre T-score inicial - final entre el grup de dones tractades i el de no tractades amb inhibidors de l'aromatasa.	
6.4.	Fractures osteoporòtiques.	110
6.4.1.	Descripció de les fractures confirmades.	
6.4.2.	Descripció de la població en funció de les fractures principals prèvies.	
6.4.3.	Descripció de la població en funció de les fractures principals noves.	
6.5.	FRAX.	116
6.5.1.	Capacitat predictiva d'aparició de fractures de l'eina FRAX.	
6.5.2.	Capacitat discriminativa.	
6.5.3.	Distribució dels nivells de risc de fractura calculats amb FRAX aplicant el model FRIDEX.	
6.6.	Tamoxifè.	122
6.6.1.	Comparació de la densitometria final entre les dones que prenen tamoxifè i les que prenen inhibidors de l'aromatasa i aparició de fractures noves.	

7. DISCUSSIÓ.	125
8. CONCLUSIONS.	139
9. BIBLIOGRAFIA.	141
10. ANNEXOS.	155
10.1. Beca predoctoral Institut d'Atenció Primària Jordi Gol.	
10.2. FRAX. Eina d'avaluació del risc de fractura.	
10.3. Model de densitometria columna vertebral.	
10.4. Model de densitometria coll de fèmur.	
10.5. Adreces WEB d'interès.	
11. ACRÒNIMS.	167
12. PROCEDÈNCIA DE LES FIGURES I DE LES TAULES.	169

1. RESUM.

L'osteoporosi és una malaltia definida per l'OMS, en la qual el risc de fractura es basa en uns criteris densitomètrics. Recentment l'OMS ha proposat un formulari per calcular el risc absolut de fractura els propers 10 anys (eina FRAX). Aquest incorpora factors de risc demogràfics i clínics, independents de la densitat mineral òssia. Així s'incrementa la sensibilitat per avaluar el risc de fractura i podem millorar les estratègies d'intervenció. Respecte al tractament del càncer de mama, actualment, es recomana el tractament adjuvant amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa quan els receptors estrogènics tumorals són positius. Aquests fàrmacs actuen disminuint els nivells d'estrògens i col·lateralment poden produir una disminució de massa òssia. La conseqüència principal de la pèrdua de massa òssia és, potencialment, l'aparició de fractures per fragilitat davant una caiguda amb baix impacte.

Els objectius de la present tesi són:

- Conèixer la incidència de fractures per fragilitat als 5 anys en dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.
- Conèixer les variacions en la densitat mineral òssia i descriure els factors associats a fractures.
- Conèixer la capacitat predictiva i discriminativa de fractura per osteoporosi de l'eina FRAX en les dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

Disseny. Estudi de cohorts prospectiu.

Emplaçament. Territori d'influència de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Participants. Dones afectades de càncer de mama a les quals se'ls prescriu tractament adjuvant amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa i que són derivades per a la realització d'una densitometria òssia. És tracta d'una subcohort de la cohort FRIDEX.

Variables principals. Edat, pes, talla i índex de massa corporal. Qüestionari de factors de risc per fractura osteoporòtica: antecedents personals de fractura, antecedents de fractura de maluc en els progenitors, consum de tabac i

alcohol, edat de la menopausa, antecedent d'anexectomia, ingesta diària de calci i realització d'exercici físic. Es recull la data d'inici i durada del tractament de: fàrmacs antiosteoporòtics, calci, vitamina D, tamoxifè, inhibidors de la bomba de protons, glucocorticoides i inhibidors de l'aromatasa. Els resultats de la densitometria òssia es registren en grams/cm² i en T-score. Es recullen les fractures prevalents en entrar a l'estudi i les fractures incidents al llarg del seguiment del tractament amb inhibidors de l'aromatasa.

Resultats principals. S'analitzen 529 dones amb un seguiment mitjà de 4,5 anys i un temps mitjà de presa de fàrmacs inhibidors de l'aromatasa de 31 mesos. L'edat mitjana és 64,07 anys (DS 11,31). La T-score del coll del fèmur disminueix un 9,3% ($p < 0,001$) entre l'inici i el final del període. En 27 casos (5,1%) tenien fractures principals prèvies, de les quals 5 eren de maluc. Les fractures incidents han estat 17, de les quals 1 es localitza al maluc. Els factors de risc per fractura osteoporòtica mostren resultats no significatius.

La relació de fractures observades/esperades per FRAX és de 1,774.

L'AUC ROC de FRAX per fractura principal és 0,717 (IC95%: 0,629 - 0,806) p -valor=0,002.

Conclusions: Les dones amb càncer de mama tractades amb inhibidors de l'aromatasa derivades per fer una densitometria òssia són més grans que el conjunt de les dones de la cohort FRIDEX. Durant el període de seguiment la T-score mostra un descens significatiu, malgrat això les dones presenten poques fractures incidents. No s'han identificat factors de risc per fractura osteoporòtica amb suficient representació per poder influir en l'aparició de fractures per fragilitat. L'eina FRAX mostra una bona capacitat discriminativa per fractures principals, però baixa capacitat predictiva de fractures osteoporòtiques.

Paraules clau: inhibidors de l'aromatasa, densitometria òssia, fractura osteoporòtica, FRAX.

ABSTRACT.

Background: osteoporosis is an illness defined by the World Health Organization (WHO) which involves a high risk of bone fracture that can be determined by means of bone densitometric criteria. Recently the WHO has proposed a method to calculate the absolute 10-year fracture risk; the FRAX tool. This method is based on demographic and clinical risk factors, independent from bone mineral density. In this way, the sensibility to evaluate fracture risk has increased providing the opportunity to enhance therapeutic approaches. Regarding breast cancer, adjuvant treatment with aromatase inhibitor drugs is recommended when tumoral estrogenic receptors are positive. These drugs act decreasing estrogen levels but they can collaterally produce a reduction in bone mass density. The main consequence of bone mass loss is a potential increase in the risk of bone fractures in low-impact situations, known as fragility fractures.

Aim:

- To know the incidence of fragility fractures at a 5 year interval in women with breast cancer from the FRIDEX cohort, treated with aromatase inhibitor drugs.
- To know the variations in bone mineral density and to describe fracture associated factors.
- To know the predictive and discriminative ability to identify osteoporotic fractures by means of the FRAX tool, in women with breast cancer from FRIDEX cohort treated with aromatase inhibitor drugs.

Design: prospective cohort study.

Emplacement: area of influence of the “Hospital Vall d'Hebron” in Barcelona. Autonomous University of Barcelona (UAB).

Subjects: women diagnosed with breast cancer and treated with aromatase inhibitor drugs, derived to the “Hospital Vall d'Hebron” nuclear medicine department to undergo a bone densitometry. It is a subcohort of the FRIDEX cohort.

Main variables: age, weight, size and body mass index. Questionnaire of osteoporotic fracture risk factors: personal history of fracture, parental history of hip fracture, cigarette smoking, alcohol intake, age at menopause, history of adnexectomy, daily calcium intake and physical activity. Initial date, final date and duration of the following treatments: osteoporosis pharmacological treatment, calcium plus vitamin D, tamoxifen, proton bomb inhibitor, glucocorticoids and aromatase inhibitor drugs. Bone densitometry obtained in gr/cm² and T-score. Fracture prevalence when entering the study and fracture incidence during aromatase inhibitor treatment follow-up.

Main results: 529 women (mean age 64,07 years old; SD 11,31) with an average 4,5 year follow-up and an average aromatase inhibitor treatment duration of 31 months from the FRIDEX cohort were included in the study. The T-score of the femoral neck decreased a 9,3% ($p < 0,001$) between the beginning and the end of the period studied. There were 27 previous major fractures, from which 5 were hip fractures. There were 17 new fractures, from which 1 was a hip fracture. There were no significant results in terms of the risk factors considered involved in osteoporotic fracture. The relation between observed fractures/expected fractures by FRAX tool was of 1,774. The AUC-ROC of FRAX by major fracture is 0,717 (IC95%: 0,629-0,806) p -value=0,002.

Conclusions: women with breast cancer treated with aromatase inhibitors, undergoing central bone densitometry, are older than the average from the FRIDEX cohort. During the follow up period T-scores show a significant decrease. Nevertheless these women present few new fracture episodes. No risk factors that play a significant role have been identified to osteoporotic-related fragile fractures. The fracture risk assessment tool FRAX index shows low predictive ability for osteoporotic fractures and a good discriminative capacity for major fractures.

Key words: aromatase inhibitor drugs, bone densitometry, osteoporotic fracture, FRAX.

2. INTRODUCCIÓ.

2.1. Introducció general.

L'osteoporosi és una malaltia que pot produir una fragilitat òssia, i per tant, un risc augmentat d'aparició d'una fractura òssia davant un mínim traumatisme o fins i tot de forma espontània. Per tot això, es pot considerar que el primer símptoma de l'osteoporosi és l'aparició d'una fractura òssia. L'osteoporosi és una de les malalties òssies més freqüents i la seva conseqüència, la fragilitat òssia i posterior aparició d'una fractura òssia, té uns efectes devastadors sobre els pacients i les seves famílies.

Les fractures per fragilitat òssia són, actualment, un problema sanitari i econòmic de primer ordre. Entre elles, la fractura de l'extremitat proximal del fèmur o de coll de fèmur és la que més comorbiditat presenta, tant per les connotacions sanitàries que representa una fractura que precisa immobilització i teràpia quirúrgica com per l'alt cost de la rehabilitació posterior.

Avui en dia, pel que fa a la prevenció i tractament de la fractura osteoporòtica, s'està actuant en tots els àmbits: identificació de la població de risc, adopció de mesures de prevenció, protocols d'acollida eficaç del pacient amb fractura en les àrees d'urgència hospitalària, anestèsia i cirurgia ràpides i amb el menys trasbals hemodinàmic possible per salvaguardar la perfusió sanguínia cerebral i evitar sobretot un quadre confusional. Finalment, l'objectiu és una rehabilitació adient per retornar el pacient a la seva situació prèvia al traumatisme suposadament de baixa intensitat.

La present tesi doctoral "Estudi de la incidència de fractura per fragilitat en dones amb càncer de mama: factors associats" està situada en la primera fase de tot el conjunt descrit anteriorment: identificació d'una població de risc i esbrinar quins són els factors associats que acceleren un procés que pot dur a una situació de fragilitat òssia. Hi ha molts grups de població que presenten factors de risc, entre ells les dones amb càncer de mama tractades amb inhibidors de l'aromatasa. No obstant, n'hi ha un que és ineludible i totalment inamovible: l'envelliment de la població.

El càncer de mama representa el procés tumoral maligne més freqüent de la població de sexe femení. La població més afectada pel càncer de mama són

les dones amb més de 50 anys i que a més, se solen trobar amb l'inici de l'etapa menopàusica.

La menopausa obre la porta a una nova situació hormonal i metabòlica que té com a conseqüència una situació de fragilitat òssia. En la present tesi, s'ha pretès estudiar quina relació té el tractament del càncer de mama amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa amb la fragilitat òssia i el risc de fractura.

Des de l'any 2008 es disposa de l'eina FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) per fer un càlcul de la probabilitat de fractura osteoporòtica i s'ha generalitzat el seu ús al voltant de pràcticament tot el món.

L'eina FRAX agrupa 10 factors clínics considerats de risc de fractura òssia per fragilitat i a un factor més (opcional) que és el T-score del coll femoral. Aquest factor opcional s'obté amb la realització d'una densitometria òssia central (Dual - Energy X-ray Absortimetry) coneguda també amb les sigles DXA. Amb l'eina FRAX el personal mèdic pot introduir de forma online les dades d'un determinat pacient i realitzar un càlcul de la probabilitat (en tant per cent) de patir una fractura osteoporòtica durant els pròxims 10 anys [1]. D'aquesta manera, l'eina FRAX pot ser utilitzada en la presa de decisions terapèutiques per a la prevenció de fractures per fragilitat òssia.

2.2. L'osteoporosi.

L'osteoporosi és un trastorn esquelètic caracteritzat per la reducció de la massa o densitat mineral òssia i un deteriorament de la microarquitectura del teixit ossi. A l'osteoporosi existeix tant un dèficit en la mineralització com en la síntesi de la matriu col·làgena. Això comporta una reducció de la resistència mecànica i l'augment del risc de fractures espontànies o davant uns mínims traumatismes, que en condicions normals no comportarien una fractura. La fractura de coll de fèmur és una de les complicacions més greus per la seva elevada morbimortalitat i repercussió tant social com econòmica.

L'OMS defineix l'osteoporosi quan el resultat de la DMO està igual o per sota de 2,5 desviacions estàndard de la massa òssia que presenten les persones sanes als 20 - 29 anys. La DMO és expressada en grams de mineral per una unitat d'àrea [2]. La DMO és, actualment, l'únic mètode acceptat per al diagnòstic de l'osteoporosi.

L'osteoporosi és una malaltia molt freqüent i la seva complicació clínica més greu és la fractura osteoporòtica per fragilitat òssia.

L'osteoporosi comporta un problema de salut important donat el progressiu envelliment de la població.

Des del punt de vista diagnòstic, podem distingir dues formes d'osteoporosi:

- Osteoporosi sense fractura. És una osteoporosi diagnosticada amb la realització d'una DXA.
- Osteoporosi ja establerta clínicament amb l'aparició d'una fractura secundària a un traumatisme de baix impacte.

De fet, l'osteoporosi és asimptomàtica fins que no apareix una fractura després d'un petit impacte [3]. Per això, l'objectiu últim i principal en el tractament de l'osteoporosi és minimitzar el risc d'aparició de fractures. El fet de patir una primera fractura osteoporòtica és un diagnòstic d'osteoporosi i és a la vegada un dels factors predictors més potents de l'aparició d'una nova fractura osteoporòtica [4].

Des del punt de vista etiològic l'osteoporosi pot ser primària o secundària. L'osteoporosi primària és la més freqüent. Els principals factors implicats en la seva aparició són per una banda el dèficit estrogènic associat a la menopausa i d'altra banda l'edat avançada.

L'osteoporosi secundària està relacionada amb diverses malalties, certes situacions clíniques o tractaments farmacològics.

A la figura 1 podem veure que a la osteoporosi primària la dividim en post-menopàusica i senil.

L'osteoporosi post-menopàusica, també anomenada osteoporosi tipus I, apareix durant els anys posteriors a la disminució dels nivells d'estrògens degut a la hipofunció ovàrica i afecta només a les dones. L'osteoporosi senil, o osteoporosi tipus II, afecta per igual a homes i dones i està relacionada amb l'edat.

En l'osteoporosi tipus I i durant els primers anys posteriors a la menopausa té lloc una pèrdua de massa òssia a expenses de l'os trabecular. La pèrdua d'os trabecular comporta, segons el tipus de traumatisme que es produeixi, una fractura de Colles, vertebral i/o costal.

En canvi, més enllà de la menopausa i en l'edat anciana apareixen les fractures de coll de fèmur o fèmur proximal.

Figura 1. Tipus d'osteoporosi.				
Osteoporosi Primària	Post-menopàusica o tipus I	Pèrdua d'os trabecular	Pèrdua massa òssia accelerada	Fractura vertebral i radi distal
	Senil o tipus II	Pèrdua d'os trabecular i cortical	No pèrdua accelerada de la massa òssia	Fractura fèmur i húmer
Osteoporosi Secundària	Osteoporosi secundària a malalties i a fàrmacs			

Les fractures de fèmur proximal estan més relacionades amb la pèrdua de massa òssia de la cortical òssia. Les característiques pròpies del tipus de traumatisme durant l'edat avançada (caiguda) faciliten aquest tipus de patologia.

Els factors afavoridors o facilitadors de l'aparició de fractures són: pèrdua visual, pèrdua de força, pèrdua de massa muscular, deteriorament cognitiu i l'ús de determinats fàrmacs que disminueixen l'estat d'alerta (fàrmacs que provoquin somnolència). Tot això comporta la facilitat per la caiguda i l'exposició a traumatismes de baix o mitjà impacte que solen tenir com a resultat una fractura osteoporòtica. En aquest últim cas serà freqüent la fractura vertebral, coll de fèmur, fractura proximal d'húmer i fractura de Colles.

En les dones postmenopàusiques, els nivells baixos d'estrògens per la disminució de la funció ovàrica s'associen a un increment de recanvi ossi que condiciona una disminució accelerada de la massa òssia i un increment del risc de fractura. Durant els primers 5 anys després de la menopausa, la massa òssia disminueix a raó d'un 1,5 % per any. Posteriorment, la massa òssia baixa d'un 0,2 a un 1,4% per cadascun dels anys següents [5].

L'OMS el 1994 defineix els criteris diagnòstics d'osteoporosi en base als resultats densitomètrics:

- Normal: T-score entre +1 i -1 DS.
- Osteopènia: T-score entre -1 i -2,5 DS.
- Osteoporosi: T-score igual o inferior a -2,5 DS.

Melton i col·laboradors van estimar la prevalença de l'osteoporosi segons els criteris (figura 2) de l'OMS (DMO per sota de 2,5 desviacions estàndard) en dones de raça blanca majors de 50 anys a U.S.A [6]. El resultat obtingut va ésser del 15% quan es mesura en una de les tres localitzacions habituals d'estudi (columna, coll de fèmur i radi) i del 30% quan es mesura en les tres localitzacions juntes.

Figura 2. Criteris densitomètrics de l'OMS.		
T - score	Interpretació	Risc de fractura
Entre + 1 i - 1 DS	Normal	Normal
Entre - 1 i - 2,5 DS	Osteopènia	Doble del normal
Inferior a - 2,5 DS	Osteoporosi	Quàdruple del normal
Inferior a - 2,5 DS i presència de fractura per fragilitat	Osteoporosi establerta	Per cada DS de disminució el risc es multiplica per 1,5 ó 2
Inferior a - 3,5 DS	Osteoporosi severa	
DS: Desviació estàndard.		

En aquest grup de dones estudiades la prevalença augmenta amb l'edat: un 15% entre els 50 i 59 anys i fins a un 80% amb edats superiors als 80 anys [6]. A Espanya, Díaz-Curiel i col·laboradors han estudiat també la prevalença de l'osteoporosi segons els criteris de l'OMS. Aquest autors afirmen que la prevalença de l'osteoporosi a Espanya és d'un 26% en les dones majors de 50 anys i que aquest tant per cent augmenta amb l'edat [7].

Leslie i col·laboradors, consideren que el sexe femení presentarà fractures de l'os trabecular en una proporció més alta respecte a l'home. Aquests autors

descriuen una proporció de fins a 8 dones per cada home amb fractura osteoporòtica. En canvi, a mesura que l'edat és més avançada i entrem en la senilitat, predominen les fractures dels ossos corticals i la relació pel que fa a la fractura de fèmur és de 2 dones per cada home [8].

Kanis i col·laboradors, descriuen que en la població general, la taxa d'incidència de fractura per fragilitat òssia mostra una relació lineal i progressiva a mesura que avancem amb l'edat i sempre és més freqüent en el sexe femení [9].

2.3. Densitat mineral òssia (DMO).

La resistència òssia reflecteix principalment la integració de la densitat òssia i la qualitat òssia [10]. L'eina acceptada per a valorar la DMO és la DXA [11]. El 1994 l'OMS va adoptar l'escala de puntuació T-score per classificar a les dones segons la medicació quantitativa de la DMO.

L'OMS va establir el 1994 en dones postmenopàusiques de raça blanca unes determinacions de la massa òssia a la columna lumbar, coll de fèmur i avantbraç [2].

La T-score és una DMO comparada amb la massa òssia normal dels adults joves. Es mesura en desviacions estàndard respecte a aquesta població. La Z-score és una DMO comparada amb la massa òssia de persones de la mateixa edat i sexe. Els valors de T-score es mostren com a desviació estàndard respecte a la població adulta jove del mateix sexe. La definició de l'OMS és per a dones post menopàusiques, no obstant en la pràctica també s'utilitza en homes.

La tècnica de DXA es basa en l'absorciometria dual de raigs X al fèmur proximal (fèmur total i coll del fèmur) i a la columna lumbar (segment L1 - L4).

Els protocols per l'osteoporosi estan dirigits a dones postmenopàusiques.

El diagnòstic densitomètric de l'osteoporosi permet iniciar mesures terapèutiques per evitar la fractura per fragilitat òssia.

Quan s'interpreta una DMO es valoren els següents resultats:

- Contingut mineral ossi (BMC). Ve expressat en grams (g).
- Densitat mineral òssia (BMD). Ve expressat en g per centímetre quadrat.

És el valor més utilitzat per valorar la massa òssia.

- T-score: número de desviacions estàndard de la DMO respecte al valor mitjà d'una població d'entre 20 - 39 anys del mateix sexe. A mesura que l'edat del pacient va augmentant, la densitat òssia va disminuint i conseqüentment la T-score es va modificant. Les escales T-score es basen en valors de referència establerts per l'Enquesta Nacional d'Examen de Salut i Nutrició (NHANES) dels Estats Units. És una enquesta que es realitza anualment a 7000 ciutadans de 15 comtats. La realitzen els Centres per el Control i la Prevenció de Malalties i el Centre Nacional d'Estadística de Salut dels Estats Units. La finalitat és obtenir dades sobre salut dels ciutadans i planificar estratègies sanitàries.
- Z-score: número de desviacions estàndard respecte al valor mitjà de la DMO en una mateixa població del mateix sexe i mateixa edat.

Totes aquestes dades es presenten de forma numèrica i es complementen amb una representació gràfica de la T-score amb la situació del pacient.

La T-score és el valor principal per a valorar en una DMO. És la determinació que aporta la informació necessària per establir un diagnòstic densitomètric. L'OMS va establir uns criteris densitomètrics que utilitzen la T-score i que valoren el risc de fractura. Es defineix com a umbral de fractura el valor de densitat òssia per sota del qual augmenta el risc de fractura no traumàtica.

S'ha vist que per cada disminució estàndard de massa òssia (T-score), el risc relatiu de patir una fractura augmenta aproximadament 1,5 - 2 vegades. Com que la massa òssia disminueix amb l'edat, la Z-score complementa i relativitza els valors de la T-score.

Cal tenir present que en augmentar l'edat, el valor de T-score tendeix a allunyar-se del valor mitjà.

La densitometria òssia presenta diverses limitacions i per això no es pot utilitzar com a prova de cribratge.

Les limitacions són les següents:

- Mesura la densitat mineral òssia. No mesura l'arquitectura òssia.
- La densitat òssia és diferent en les diferents localitzacions i per tant la densitometria ens aporta el valor de la localització on s'ha mesurat. Per a controls evolutius cal utilitzar sempre la mateixa localització.

- Tot i que un valor densitomètric anòmal representa el factor de risc més important per a predir l'aparició d'una fractura òssia, no és l'únic factor de risc, sinó que se'n coneixen d'altres. Té una alta especificitat però baixa sensibilitat.
- La densitometria té una baixa utilitat predictiva a nivell individual. Si bé és conegut que una baixa massa òssia pot condicionar l'aparició de fractures, no se sap quines persones la presentaran.

2.4. Fractura osteoporòtica.

De forma clàssica han estat la fractura de columna vertebral, fractura de coll de fèmur, fractura d'epífisi distal del radi (Colles) i fractura proximal d'húmer les considerades com a marcadors d'osteoporosi. Entre elles, les fractures vertebinals són les més freqüents a part de la de l'epífisi distal del radi. No obstant són fractures que no suposen una càrrega pel sistema sanitari més enllà de l'atenció immediata, maneig del dolor i la rehabilitació posterior. En canvi la fractura de coll de fèmur suposa més mortalitat i despesa sanitària [12]. Segons Herrera i col·laboradors, fins a un terç dels pacients amb fractura de coll de fèmur havien presentat amb anterioritat una altra fractura i un 21% tenien antecedents de fractura de coll de fèmur contralateral [13]. De fet una fractura prèvia de fractura de coll de fèmur juntament amb la presència d'una edat avançada és el factor predisponent més important per patir una nova fractura osteoporòtica [13].

Una fractura vertebral és un factor de risc per una nova fractura osteoporòtica. Més d'un terç de les fractures vertebinals són asimptomàtiques. Quan es troba una fractura vertebral en un estudi radiològic cal fer el diagnòstic diferencial amb altres causes de fractura vertebral com per exemple poden ser fractures secundàries a altres malalties: mieloma múltiple, neoplàsies primàries i metàstasi [14,15].

Tenint en compte que l'osteoporosi presenta un curs natural pràcticament asimptomàtic, en una població afectada (menopausa, fàrmacs i/o senilitat) es pot actuar sobre els factors de risc que poden incrementar encara més el risc de fractura per fragilitat. No obstant, en aquesta situació la utilització de fàrmacs és controvertida i només hi ha proves d'eficàcia quan el fàrmac

preventiu s'administra després d'una primera fractura, per prevenir una segona fractura [16].

Segons Malabanan i col·laboradors, probablement no cal fer una DXA a tota la població com a eina de cribatge. En tot cas, cal fer una DXA a la població amb més risc de fractura. Aquesta població estarà definida per la presència de més d'un factor predisponent (factor de risc). Tot i així, la pràctica d'una DXA vindrà determinada per si la informació del seu resultat fos necessària per a prendre una decisió terapèutica o una determinada estratègia [17].

Les fractures per fragilitat són aquelles que estan produïdes per un traumatisme de baix impacte. Es pot considerar com un traumatisme de baix impacte la caiguda des d'una alçada corresponent a la bipedestació d'una persona. A Espanya es produeixen cada any unes 100.000 fractures per fragilitat òssia i un 35% de les dones de més de 50 anys i fins a un 52% de les dones de més de 70 anys tenen una DXA expresada en T-score que compleix els criteris d'osteoporosi de l'OMS [7].

Les fractures per fragilitat òssia més freqüents a la població anciana són les següents:

- Vertebrals: la més freqüentment afectada serà la T12. També són freqüents les fractures T7 – T9 i T12 – L1.
- Fèmur proximal: La més freqüent és la pertrocantèria.
- Epífisi distal del radi (Fractura de Colles).
- Fractura proximal d'húmer.

2.4.1. Fractura vertebral osteoporòtica.

Actualment es creu que només un 30% de les fractures vertebrals són simptomàtiques i la resta poden passar desapercebudes. Probablement són pacients que es queixen d'una dorsàlgia o lumbàlgia no ben tipificades i que no s'arriben a diagnosticar amb proves d'imatge. Només la persistència del dolor, de tipus mecànic amb o sense dolor neuropàtic per afectació radicular, portarà a la indicació de realitzar proves d'imatge i al diagnòstic definitiu de la fractura.

Les fractures per aixafament vertebral són el resultat d'un fracàs de la columna anterior (cossos vertebrals) a causa d'un concurs excessiu de forces en un moviment de flexió anterior.

En una vèrtebra osteoporòtica un petit traumatisme de baixa intensitat ja pot provocar una fractura per aixafament.

A la figura 3 podem observar una projecció lateral de la columna vertebral (A). Les fletxes assenyalen fractures vertebrals. La imatge obtinguda per tomografia (B) mostra una fractura vertebral osteoporòtica. En un primer moment és prioritari el tractament per via oral. Quan el dolor és invalidant, sobretot en repòs, es pot optar per un bloqueig sensitiu de la vèrtebra i/o la realització d'una vertebroplàstia. En alguns pacients un atac de tos o un petit esforç pot provocar la fractura. Un dolor poc tipificat en un context de dolor degeneratiu previ per artrosi i l'antecedent poc clar de traumatisme (atac de tos) fa que no es tingui present la necessitat de fer un estudi radiològic. En aquests casos una exploració radiològica lateral toràcica i lumbar ens permet valorar l'estat de l'anatomia òssia vertebral i actuar en conseqüència.

Figura 3. Fractura vertebral.



A més, l'exploració radiològica és un mètode senzill i a l'abast de pràcticament qualsevol centre d'atenció primària. Ja s'ha comentat i asseverat que les fractures vertebrals osteoporòtiques són més freqüents en dones que en homes [18,19].

S'ha observat que en cas de patir una fractura vertebral osteoporòtica, el risc de patir una nova fractura vertebral augmenta fins a 4,4 vegades i la d'una de coll de fèmur unes 2,3 vegades [20]. En la població femenina, la màxima incidència de fractura vertebral és entre els 73 i els 75 anys. Als 60 anys, la prevalença de fractura vertebral en dones és del 12% i pot arribar al 25% als 75 anys. En canvi en els homes la prevalença als 75 anys és del 17% [21].

En un estudi realitzat a Espanya, la localització més freqüent de fractures osteoporòtiques en una població (5.195 dones més grans de 65 anys) era l'avantbraç (33,7% de totes les fractures), seguit de l'extremitat inferior (17,2% de les fractures), húmer (10,6% de les fractures), vèrtebres (7,2% de les fractures) i coll de fèmur (4,2% de les fractures). Aquest últim estudi va concloure que fins a un 20,1% de les dones de tota una cohort havia patit una fractura considerada de fragilitat òssia [22].

Les fractures per aixafament no se solen associar a dèficits neurològics excepte si hi ha altres nivells afectats. El dolor és agut i sol desaparèixer entre les 4 setmanes i els 8 mesos. El tractament d'elecció és conservador: repòs relatiu, analgèsia i fisioteràpia. No obstant, les fractures vertebrals per compressió amb dolor intens i persistent es poden tractar amb una vertebroplàstia percutània [23,24].

La vertebroplàstia consisteix en introduir una agulla gruixuda a través del pedicle fins al mateix cos vertebral i injectar un preparat de ciment ossi que donarà estabilitat a la vèrtebra fracturada. La vertebroplàstia es realitza amb anestèsia local i una lleugera sedació [23,24].

No obstant, la vertebroplàstia és una tècnica que precisa d'un utilatge específic (un arc quirúrgic per fluoroscòpia i/o una sala amb TAC i vestuari de protecció radiològica) que no sempre pot estar disponible per a tots els pacients ja que només es fa en determinats centres sanitaris. La figura 4 mostra dues imatges obtingudes mitjançant TAC de dues fractures vertebrals osteoporòtiques després de la realització d'una tècnica de vertebroplàstia.

Figura 4. Fractura vertebral: vertebroplàstia.



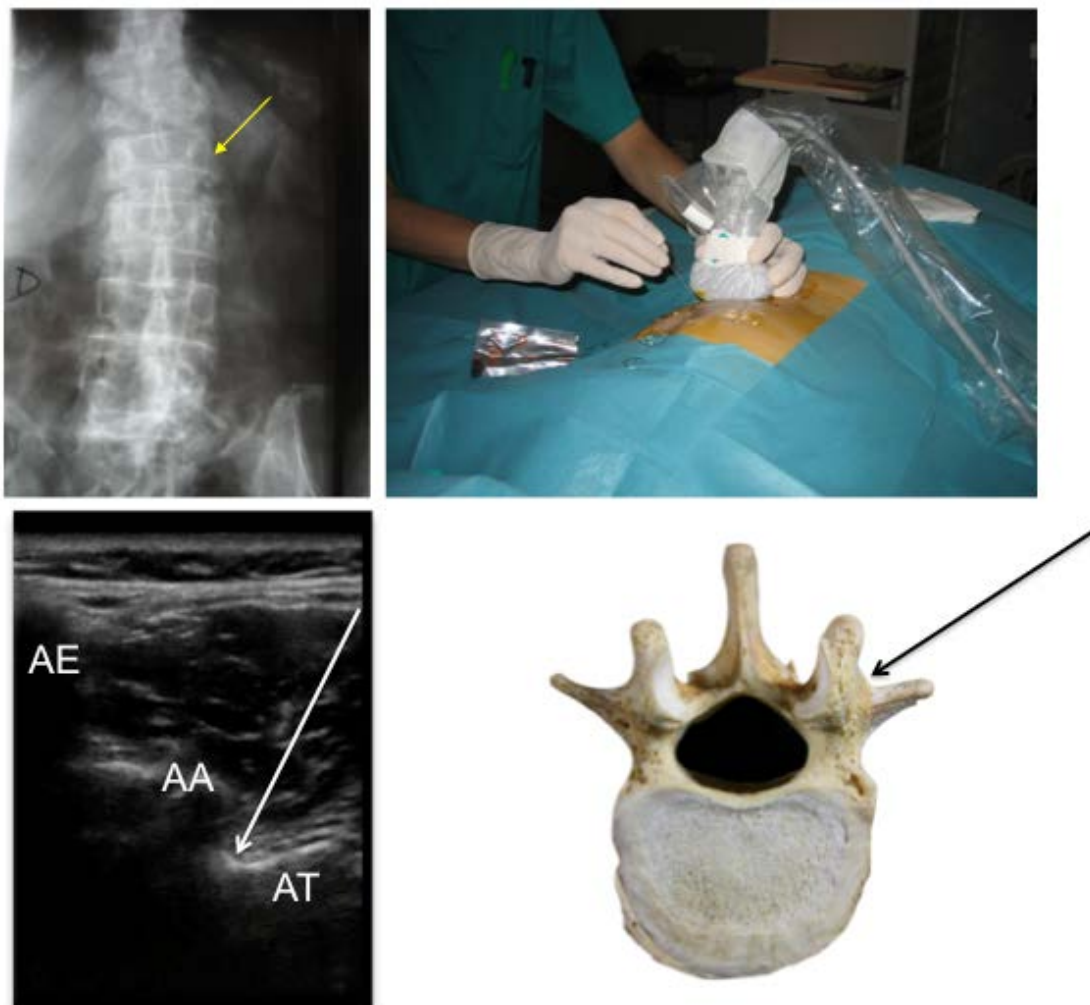
Una tècnica intervencionista però fàcil des del punt de vista tècnic és el bloqueig de la branca medial de l'arrel posterior. Aquest bloqueig és útil ja que permet tractar el dolor agut produït per l'aixafament vertebral fins que el procés s'hagi estabilitzat. Aquesta tècnica es pot realitzar de forma ambulatoria i fins i tot en la mateixa consulta externa. Cal conèixer l'anatomia de la columna i la seva innervació. No obstant, cal una tècnica d'imatge per poder dirigir l'agulla cap al punt de punció. En el nostre àmbit cada vegada és més freqüent utilitzar la punció ecoguiada com a eina d'imatge [25]. El punt de punció, amb visió ecogràfica, és la confluència entre l'apòfisi transversa i l'articular de les vèrtebres lumbars.

En el cas d'una vèrtebra toràcica, cal dirigir l'agulla cap a la part interna de l'apòfisi articular i fer un contacte ossi amb la punta de l'agulla. La tècnica ha de ser bilateral i el volum de l'agent farmacològic injectat no ha de ser superior a un mililitre.

A la figura 5 podem observar una imatge radiològica de la columna i una imatge ecogràfica que es correspon amb la imatge anatòmica de la vèrtebra. Les

fletxes corresponen a la direcció de l'agulla i el seu punt de contacte. Amb el bloqueig de la branca medial, que proporciona innervació sensitiva a l'articulació posterior vertebral, s'aconsegueix una disminució important del dolor produït per la fractura vertebral. A la figura 5, AA es correspon amb l'apòfisi articular, AE amb l'apòfisi espinosa i AT amb l'apòfisi transversa.

Figura 5. Bloqueig de la branca medial de l'arrel posterior espinal.



2.4.2. Fractura de coll de fèmur osteoporòtica.

La fractura proximal del fèmur és una de les causes més freqüents de morbiditat i mortalitat, sobretot en la població anciana (figura 6). A diferència de

la fractura vertebral és un tipus de fractura d'obligat ingrés hospitalari i que no pot passar desapercebuda.

Els factors predictius de mala evolució són sobretot una edat molt avançada, presència de demència prèvia i patologia associada.

A Espanya la incidència de fractura de coll de fèmur pot estar entre els 694 i 887 casos per 100.000 dones /any [13,26].

Azagra i col·laboradors han fet un estudi sobre l'evolució temporal de la incidència de fractura de fèmur en el territori espanyol al llarg de 14 anys (1997 - 2010). L'estudi compara els 4 primers anys del període (1997 - 2010) amb els 4 últims anys del mateix període. La població estudiada ha estat els majors de 65 anys d'ambdós sexes. Els resultats ressalten un augment de la incidència entre els dos períodes d'un 0,4% per any en homes ($p < 0,0001$) i una disminució del 0,2% per any en dones ($p < 0,0001$).

Quan la població s'ajusta per edats, en homes l'increment és significatiu a partir dels 80 anys i en les dones aquest augment significatiu es dona a partir dels 85 anys [27]. Aquestes dades donen una visió diferent del que havia estat descrit fins aleshores. L'explicació, possiblement, pot ser a causa de: els estudis anteriors incloïen períodes més curts i les especials característiques socioambientals de la població inclosa (nascuts des del 1925 en endavant i afectats per les circumstàncies de la guerra civil espanyola).

El tipus de fractura de fèmur més freqüent ha estat la de la part proximal del fèmur (pertrocantèria i subcapital). En les dones pràcticament hi ha igual nombre de pacients amb fractura pertrocantèria i fractura subcapital.

En canvi, en els homes pot ser més freqüent la fractura pertrocantèria que la fractura subcapital. Cal tenir en compte que la fractura pertrocantèria pot presentar més complicacions a causa de, entre altres factors, una major pèrdua sanguínia i la presència de més dolor. Les revisions consultades estan d'acord en que un retard en la reparació quirúrgica augmenta el nombre de complicacions i el període d'ingrés hospitalari. La patologia coexistent més freqüent és la hipertensió arterial, seguida de la diabetis i la patologia cardiovascular. És freqüent també l'associació d'algun grau de demència [28].

Les fractures en la població geriàtrica es produeixen prop de les articulacions, a diferència de les fractures diafisàries que són més freqüents en els joves.

La figura 6 mostra una imatge radiològica d'una fractura pertrocantèria de fèmur (osteoporòtica) en una dona de 80 anys.

Figura 6. Fractura pertrocantèria de fèmur.



Dins de la població anciana la cirurgia traumatològica suposa una activitat important dins de les àrees quirúrgiques. Una de les fractures més freqüents és la fractura de coll de fèmur. La reducció de la fractura, osteosíntesi, rehabilitació i reinserció funcional el més aviat possible són els objectius principals que s'han d'assolir en un tractament integral de la fractura de coll de fèmur. Les principals causes de fracàs de la rehabilitació precoç (sedestació entre les primeres 24-48 hores) són el dolor i la descompensació de la patologia coexistent [29,30].

La fractura de coll de fèmur pot tenir tot una sèrie de complicacions. Les complicacions són més freqüents quan es retarda el tractament quirúrgic de la fractura.

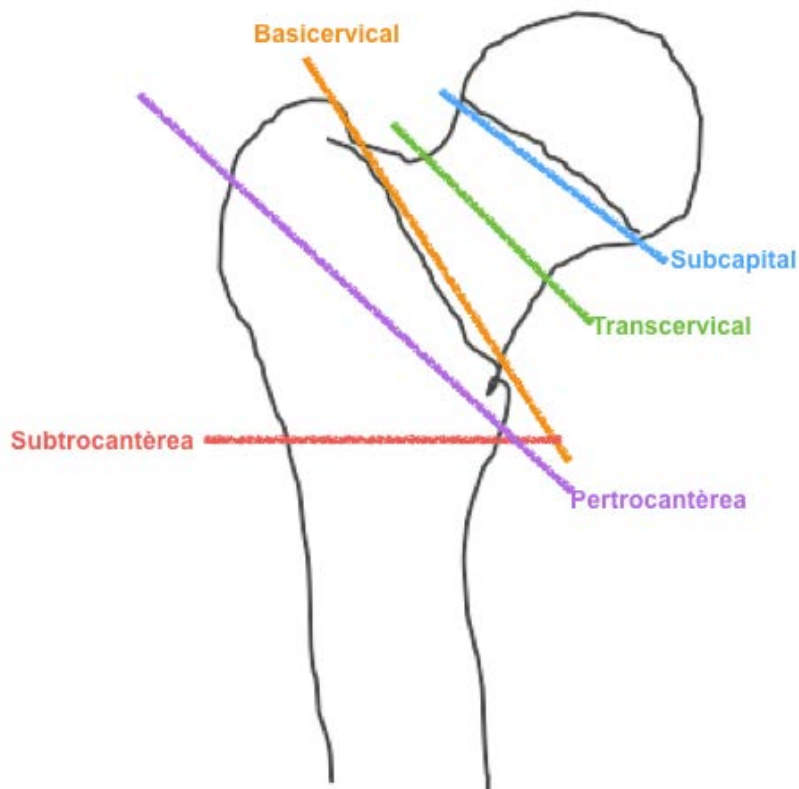
Les complicacions poden ser les següents:

- Descompensació de malalties coexistents.
- Trombosi: Tromboembolisme pulmonar. Infeccions.
- Impactació fecal. Retenció d'orina.
- Incontinència fecal i/o d'orina.
- Dolor. Anèmia.
- Síndrome confusional agut (Delírium).
- Pèrdua de la capacitat funcional.

La figura 7 mostra de forma esquemàtica els tipus més freqüents de fractura de fèmur. Les fractures subcapital, transcervical i basicervical són intracapsulars i les fractures pertrocantèrea i subtrocantèrea són extracapsulars.

Les fractures intracapsulars són propenses a donar complicacions com la necrosis avascular del cap femoral i l'aparició de canvis degeneratius de forma més ràpida.

Figura 7. Tipus de fractura proximal de fèmur.



2.4.3. Fractura osteoporòtica de l'epífisi distal del radi.

La fractura de l'epífisi distal del radi o fractura de Colles és la més freqüent en dones de menys de 75 anys. La fractura de Colles és més freqüent dins del període perimenopàusic i la seva incidència màxima és entre els 60 i 70 anys. La fractura de Colles és un tipus de fractura on la incidència és més gran quan estem dins del període d'edat en que està més afectat l'os cortical [25].

La figura 8 mostra una fractura de l'epífisi distal del radi dret en una pacient de 71 anys diagnosticada d'osteoporosi. La fractura ha estat conseqüència d'un traumatisme de baixa intensitat i és la primera fractura osteoporòtica que pateix la pacient.

Figura 8. Fractura de l'epífisi distal del radi.



2.4.4. Fractura proximal de l'húmer.

Es freqüent també la fractura de l'extrem proximal de l'húmer. La seva incidència és de 333 casos per 100.000 dones/any [31]. La figura 9 mostra una fractura de l'húmer dret després d'una caiguda de baixa intensitat en una dona

de 63 anys amb osteoporosi i antecedents de tractament amb glucocorticoïdes i fractura familiar.

Figura 9. Fractura d'húmer.



2.4.5. Altres tipus de fractura osteoporòtica.

També són relativament freqüents les fractures costals i les de branques pèlviques. Les fractures de les branques pèlviques si són estables no requereixen cirurgia i amb repòs i control del dolor es poden resoldre de forma ambulatoria. Es pot dir també el mateix en referència a les fractures costals.

La freqüència de les fractures costals és de 180 casos per 100.000 dones/any i la freqüència de les fractures de les branques pèlviques és de 113 casos per 100.000 dones/any [19,32,33].

Aquests dos tipus de fractures, si són estables, no requereixen cirurgia i la majoria de vegades es poden resoldre de forma ambulatoria amb repòs relatiu i analgèsia.

2.5. Fractura osteoporòtica secundària (glucocorticoides).

La ingesta de fàrmacs o preparats amb glucocorticoides poden produir fragilitat per diversos mecanismes:

- Augment de la resorció òssia: els glucocorticoides estimulen la proliferació dels osteoclasts i estimulen la producció del receptor activador per el factor nuclear Kapa B (RANK), necessari per l' osteoclatogènesi. També estimulen la gonadotropina, produint una disminució dels estrògens i andrògens i augment de la resorció òssia.
- Disminució de la formació de l'os: es produeix inhibint la proliferació i la diferenciació dels osteoblasts. També es dona un augment de l'apoptosi dels osteoblasts madurs i els osteòcits. Aquest augment de l'apoptosi explicaria perquè els glucocorticoides poden causar osteonecrosi.
- Alteració de la secreció de la hormona paratiroide (PTH), amb la conseqüent inhibició de la producció del factor I del creixement, insulina-like (IGF-1) i inhibició de la testosterona.
- Alteració de l'absorció dels ions: disminueix l'absorció intestinal de calci i disminueix l'absorció per part del ronyó, produint-se un augment de l'excreció renal.

L'osteoporosi induïda per glucocorticoides es dona en pacients que han estat sotmesos al tractament corticoide durant 3 mesos a dosi mínima de 5 mg al dia. El seu efecte es reverteix al deixar el tractament. L'efecte més greu és la fractura i la localització més freqüent és la vertebral. El risc de fractura està incrementat tant en dones com en homes i els factors que hi contribueixen són l'edat, tabaquisme i la immobilitat [34].

2.6. Qualitat de vida de les persones amb fractura osteoporòtica.

La qualitat de vida s'ha descrit com un concepte multidimensional que inclou avaluacions subjectives i objectives.

Diversos estudis han demostrat una disminució en la qualitat de vida en els pacients amb fractura osteoporòtica, mitjantçant l'aplicació de qualsevol dels tres següents questionaris de qualitat de vida: EuroQ - 5D, Herdman Atención Primària i ECOS - 16.

Per a la valoració de la qualitat de vida, es valoren aspectes relacionats amb aspectes físics, capacitat per les activitats habituals, aspectes psíquics i la presència de dolor.

La disminució de la puntuació en el qüestionari de qualitat de vida és independent de la localització de la fractura [35]. La puntuació es manté baixa un mínim de 12 mesos en les fractures osteoporòtiques excepte en la fractura proximal de fèmur en que pot arribar fins als 18 mesos amb una baixa puntuació [36,37].

2.7. Tractament de l'osteoporosi.

L'objectiu principal del tractament de l'osteoporosi és reduir el risc de fractura i s'ha de tenir clar que l'objectiu no és augmentar la DMO. El tractament s'ha de centrar en les persones que tenen més risc de patir fractura, perquè són les persones que més es beneficiaran del tractament.

Les mesures generals de millora de l'estil de vida consisteixen en:

- Dieta. Assegurar ingesta mínima de 1000 - 1200 mg/24 hores de Calci i 800 UI de vitamina D.
- No fumar.
- Consum moderat d'alcohol.
- Exercici regular.
- Mesures posturals i arquitectòniques per evitar caigudes.

Els fàrmacs indicats pel tractament de l'osteoporosi han demostrat disminuir les fractures vertebrals, de fèmur o d'ambdues localitzacions.

Els fàrmacs més utilitzats són els següents:

- Vitamina D i calci.
- Bifosfonats.
- Tractament hormonal substitutiu.
- Moduladors selectius dels receptors dels estrògens.
- Calcitonina.
- Ranelat d'estronci.
- Denosumab.
- Teriparatida.

2.7.1. Vitamina D.

La vitamina D és una vitamina liposoluble. És un grup de compostos liposolubles anomenats calciferols. A l'organisme humà la vitamina D3 prové de la pell o de la dieta. No s'emmagatzema al fetge, sinó que va a diversos teixits i òrgans segons el seu contingut en greix. La vitamina D3 es converteix en el fetge en 5-hidroxicalciferol i al passar al ronyó es transforma en 25 - hidroxicolecalciferol (forma activa de la vitamina D3).

El 25 - hidroxicolecalciferol augmenta l'absorció de calci i fosfat per l'intestí prim i mobilitza el calci i fosfat de l'os. La vitamina D és essencial per el creixement i per la formació dels ossos i les dents [38].

2.7.2. Calci.

La insuficient aportació de calci per part de l'alimentació pot mobilitzar aquest ió de l'os. Per assegurar una correcta aportació de calci a l'os són necessaris uns nivells plasmàtics correctes de vitamina D. Si el calci disminueix s'activa la secreció d'hormona paratiroide.

Una disminució del fosfat de la circulació sanguínia activa la síntesi de 1 - 25 dihidro - colecalciferol.

El tractament de l'osteoporosi ha d'assegurar uns nivells adequats de calci i de vitamina D. No s'ha de suplementar amb aportació farmacològica si no es coneix la existència d'un possible dèficit.

El tractament amb calci i vitamina D disminueix el risc de fractura en dones institucionalitzades d'edat avançada. Existeix poca evidència de que el suplement aïllat de calci disminueixi el risc de fractura en altres grups poblacionals. Per això, només caldrà suplementar un aport de calci si la dieta és deficitària en aquest element [38].

2.7.3. Bifosfonats.

Els bifosfonats són un grup de medicaments anàlegs sintètics de la hidroxiapatita. Els bifosfonats redueixen la velocitat del recanvi ossi sobretot mitjançant la inhibició de l'acció dels osteoclasts. Per això, la seva acció consisteix en disminuir el remodelat ossi i es coneixen com a fàrmacs

antiosteoporòtics. Els bifosfonats són considerats com el tractament de primera elecció en l'osteoporosi postmenopàusica [38].

La seva administració és per via oral amb 200 mililitres d'aigua i en dejú per tal d'augmentar la seva biodisponibilitat. Es recomana que durant els 30 minuts següents es mantingui la persona en sedestació i sense realitzar exercici.

Les contraindicacions per el tractament amb bifosfonats són les següents:

- Patologia esofàgica.
- Patologia del tracte gastrointestinal alt.
- Dificultat per mantenir-se incorporat durant la seva administració.
- Insuficiència renal greu.
- Hipocalcèmia.

Un dels efectes adversos més greus dels bifosfonats és l'osteonecrosi del maxil·lar inferior. L'osteonecrosi està més associada als bifosfonats més potents com són el zoledrònic i el pamidronat.

Són necessaris un mínim de dos anys de tractament perquè l'osteoporosi es tradueixi en canvis positius a la densitometria òssia [39].

La durada del tractament amb bifosfonats ha estat qüestionada. L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS), en una notificació l'any 2011 estableix que el tractament no hauria de ser inferior a 5 anys, però tampoc és convenient superar aquest temps per el risc de fractures atípiques de fèmur [40 - 43]. Es calcula que es dona una fractura atípica, subtrocantèrea o eix llarg proximal per cada 100 fractures de coll de fèmur que es podrien haver evitat [40]. Recentment Abrahamsen i col·laboradors en un estudi, descriuen que el risc / benefici de prendre alendronat fins a 10 anys es més beneficiós per evitar fractures de coll del fèmur que el risc que suposa l'aparició de fractures atípiques [44].

Un cop complerts 5 anys de tractament amb bifosfonats s'ha d'individualitzar l'actitud a prendre en cada cas [38]. Aquestes són:

- Vacances terapèutiques (deixar el tractament per un temps i revalorar).
- Canviar a un altre fàrmac d'un altre grup terapèutic.
- Seguir amb bifosfonats (valorar el risc-benefici).

Els diferents derivats bifosfonats més emprats són els següents [15,38]:

- Alendronat: S'administra per via oral (10 mg / dia o 70 mg / setmana). Existeix una presentació amb l'associació amb Vitamina D. L'associació ha demostrat la seva eficàcia en les dones amb osteoporosi perquè ha disminuït l'aparició de fractures vertebrals i no vertebrals.
- Risedronat: S'administra per via oral (5 mg / dia, 35 mg / setmana o 75 mg 2 dies consecutius cada més). Ha demostrat la seva eficàcia en la disminució del risc de fractures vertebrals i de coll de fèmur. També està indicat en l'osteoporosi per glucocorticoides i en l'osteoporosi de presentació en homes.
- Ibandronat: S'administra per via oral (150 mg / més o endovenós 3 mg / 3 mesos). Ha demostrat ser efectiu en la prevenció de fractures vertebrals en dones sense fractura prèvia. No ha mostrat la seva eficàcia en la prevenció de fractures a nivell del coll del fèmur.
- Zoledrònic: S'administra per via endovenosa (4 mg una vegada a l'any). Per altres indicacions, com el tractament de l'hipercalièmia produïda per alguns tumors ossis o el mieloma múltiple, l'administració és mensual. S'ha mostrat eficaç en la prevenció de fractures vertebrals i no vertebrals (també en la de coll de fèmur). Està indicat en dones amb osteoporosi postmenopàusica quan han fracassat els altres fàrmacs indicats en primera línia. També està indicat en homes amb risc elevat de fractura i en l'osteoporosi induïda per glucocorticoides. Ha demostrat eficàcia en la reducció de la mortalitat total en pacients amb fractura de coll de fèmur. És una bona alternativa per a pacients amb risc elevat de fractura que no toleren el tractament oral amb altres bifosfonats.

2.7.4. Tractament hormonal substitutiu.

Fins fa diverses dècades el tractament substitutiu amb estrògens ha estat el tractament d'elecció per l'osteoporosi en les dones postmenopàusiques i s'ha mostrat eficaç per prevenir les fractures vertebrals i no vertebrals. Malgrat això, els seus efectes secundaris de provocar major incidència de càncer de mama (en tractaments continuats i llargs) i events cardiovasculars i tromboembòlics va fer replantejar la seva indicació. Es va intentar reduir l'aparició d'aquests

esdeveniments administrant la mínima dosi d'estrògens i en tractaments combinats amb progestàgens. Tot i això, donat el ventall de fàrmacs disponibles per el tractament de l'osteoporosi, l'ús dels estrògens s'ha relegat com a tractament d'última línia per aquells casos en que és impossible el tractament amb altres fàrmacs i que existeixi un risc molt elevat de fractura [38].

En aquest últim cas s'ha de valorar el balanç risc-benefici.

Una indicació del tractament hormonal substitutiu que s'ha mantingut és per contrarestar els símptomes del climateri, sempre indicant la mínima dosi i el mínim temps possible. En aquest cas, no s'ha de combinar aquest tractament amb altres fàrmacs antiosteoporòtics ni osteoformadors [38].

2.7.5. Moduladors selectius de receptors per els estrògens.

Els agents moduladors selectius de receptors per els estrògens tenen un efecte que depèn del teixit sobre el que han d'actuar: efecte agonista sobre l'os i antagonista sobre l'úter i la mama. Sobre l'os redueixen la resorció i s'espera que la seva acció faci que es recuperi l'estructura òssia que tenia la dona abans de la menopausa. El seu ús faria l'efecte beneficiós que tenen els estrògens sobre l'os i recuperaria la densitat mineral òssia.

El diferents fàrmacs que s'utilitzen són els següents:

- Raloxifè: S'administra per via oral (60 mg / dia). A l'assaig clínic més important realitzat amb raloxifè es va valorar la predicció de fractures per FRAX en dones postmenopàusiques i l'eficàcia del fàrmac en reduir l'aparició de fractures [45]. El resultat va mostrar una disminució del risc de fractures en dones amb osteoporosi postmenopàusiques. També va mostrar una reducció de fractures vertebrals en dones amb osteoporosi i osteopènia però no va mostrar una reducció de les fractures osteoporòtiques no vertebrals. Per tant, el resultat de la reducció de les fractures totals no va ser significatiu [38]. És a dir, hi ha poca relació entre la predicció de risc de fractura amb FRAX i l'eficàcia del raloxifè. Entre els efectes beneficiosos del raloxifè hi ha la disminució de la incidència de càncer de mama (en un tractament perllongat) i una millora els nivells sèrics de lípids. Els efectes negatius són que provoquen sufocacions i els més greus són la trombosi venosa profunda. Per això, no és recomanable

el seu ús en dones amb alt risc de malaltia trombòtica o en dones que tenen altres factors de risc embolígen com el tabaquisme o la immobilització.

- Bazedoxifè: S'administra per via oral (20 mg / dia). Està indicat en dones amb osteoporosi postmenopàusica amb un risc elevat de fractura. El bazedoxifè ha demostrat ser eficaç en reduir les fractures osteoporòtiques vertebrals però no les fractures no vertebrals. No ha demostrat un efecte positiu en la reducció de la incidència de càncer de mama (com si ho ha fet el raloxifè). Es una alternativa al raloxifè, tot i que amb un preu més elevat. Els efectes secundaris més freqüents són les sufocacions i les rampes. Les complicacions més greus són els tromboembolismes venosos [4]. Per això, no es recomana en dones amb un alt risc de tromboembòlia com són: dones fumadores, immobilització perllongada, neoplàsies, traumatismes importants i l'edat avançada.

2.7.6. Calcitonina.

La calcitonina és un medicament amb una acció que consisteix en inhibir la resorció òssia. Fins fa uns anys tenia una indicació terapèutica per l'osteoporosi. La seva via d'administració és la inhalada per via nasal o també es pot administrar per via endovenosa. La calcitonina té un efecte limitat en la disminució de la incidència de les fractures vertebrals.

L'any 2012, l'AEMPS va publicar una nota en la que desaconsellava el seu ús per aquesta indicació degut a una major incidència de càncer (posiblement relacionat amb el càncer de pròstata) en pacients tractats a llarg termini amb calcitonina [46,47]. Per aquest motiu la presentació de la inhalació nasal s'ha retirat del mercat. L'administració endovenosa té les indicacions en la malaltia de Paget, la prevenció de pèrdua aguda de massa òssia per immobilització aguda i per la hipercalièmia deguda a una neoplàsia. La seva administració es limita a unes setmanes i com a màxim a 3 mesos.

2.7.7. Ranelat d'estronci.

El ranelat d'estronci és un medicament d'acció mixta: antiosteoporòtic i osteoformador. S'administra per via oral (2 grams al dia en dejú). Ha demostrat

ser eficaç en la reducció de fractures vertebrals i de cadera en dones d'alt risc. S'han produït tres alertes per part de l'Agència Europea del Medicament (EMA) i l'AEMPS. Una el 2007 per rash cutani i eosinofília, el 2012 per tromboembolismes venosos i el 2014 per risc cardiovascular [48 - 50]. Això ha provocat la restricció del seu ús, quedant la seva indicació per tractar dones o homes amb elevat risc de fractura i que tenen contraindicats la resta de tractaments per l'osteoporosi.

Les contraindicacions són per persones amb: hipertensió arterial, events tromboembòlics previs, cardiopatia isquèmica, arteriopatia perifèrica, i immobilització per un període perllongat [4].

2.7.8. Denosumab.

El denosumab és un anticòs monoclonal amb propietats antiresortives. S'uneix al receptor del factor nuclear Kappa B (RANKL) impedit que aquest s'uneixi al receptor RANKL. D'aquesta manera actua impedit l'activació dels osteoclasts i aquests no poden actuar. S'administra a una dosi de 60 mg per via subcutània cada 6 mesos. El denosumab està indicat en l'osteoporosi postmenopàusica, en l'osteoporosi del baró amb càncer de pròstata (osteoporosi produïda per dèficit hormonal) i homes amb risc elevat de fractura osteoporòtica. S'ha mostrat efectiu en reduir l'aparició de fractura vertebral i no vertebral (inclosa la fractura proximal de fèmur). El seu principal efecte secundari és la hipocalcèmia [4].

2.7.9. Teriparatida.

La Teriparatida és un anàleg de la parathormona humana i en concret està format per una part activa de l'hormona. Té una acció osteoformadora. La teriparatida s'administra per via subcutània (20 micrograms al dia durant un màxim de 24 mesos). S'ha mostrat eficaç en la reducció de la incidència de fractures vertebrals i no vertebrals (no en les del fèmur proximal). Està indicada en dones postmenopàusiques amb osteoporosi, homes amb alt risc de fractura osteoporòtica i en homes i dones amb osteoporosi produïda per la presa continuada de glucocorticoides. S'ha descrit una probable relació entre l'administració de teriparatida i l'aparició d'osteosarcoma.

No obstant, sembla que el casos afectats havien estat sotmesos a radioteràpia. Es seus efectes secundaris més freqüents són la hipocalcèmia i l'aparició de rampes a les extremitats [51].

2.8. Conseqüències de l'envelliment.

L'envelliment provocarà en les persones una limitació i esgotament progressiu dels mecanismes de reserva corporal i un augment de la vulnerabilitat davant qualsevol agressió (caiguda de baixa intensitat, malaltia, fàrmacs, intervenció quirúrgica). L'OMS defineix a la població com anciana a partir dels 60 anys d'edat:

- Ancià jove: 60 – 74 anys.
- Ancià: 75 – 89 anys.
- Gran ancià: a partir dels 90 anys d'edat.

Generalment, als països industrialitzats, considerarem a la població com d'edat avançada a aquella amb edat superior a 65 anys. A partir dels 80 anys començaria l'ancianitat. La millora de les condicions de vida i de salut han augmentat de forma significativa l'esperança de vida de la població en el món industrialitzat. La característica principal dels ancians és la seva gran variabilitat interindividual.

Els aspectes generals de l'envelliment són:

- Disminució de la funció fisiològica dels òrgans. Pot tenir conseqüències clíniques importants si el pacient és sotmès a determinades situacions: exercici, malaltia, intervencions quirúrgiques i fàrmacs.
- Disminució de la capacitat de reacció davant de diverses situacions d'estrès.
- Alteració de la cinètica i dinàmica dels fàrmacs, principalment per les variacions de la funció renal i hepàtica.
- Augment de la proporció relativa de teixit adipós sobre els altres teixits: augment de la capacitat de reservori pels fàrmacs liposolubles.
- Disminució funcional de la resposta immunitària: més risc d'infeccions.
- Preocupació del pacient per la pèrdua d'independència que pot comportar l'hospitalització.

- Temor a l'aïllament social i sensorial. Pensament en la possibilitat de mort: ansietat anticipatòria.
- Freqüent existència de síndrome depressiva.
- Més freqüència de neuropaties (diabetis, tractament quimioteràpic..etc).
- Presència d'un deteriorament intel·lectual previ afavoreix l'aparició de confusió postoperatòria (delírium).

L'envelliment té una sèrie de conseqüències que poden afavorir el risc d'una caiguda. La majoria de caigudes són de baixa intensitat [15].

- Immobilització: Aproximadament un 27% dels majors de 80 anys tenen dificultats per sortir al carrer. Complicacions de la immobilització: pèrdua de massa òssia, trombosi, pèrdua de força muscular, escares, broncoaspiració, impactació fecal, litiasis renal, delírium i dependència (institucionalització).
- Inestabilitat: un 50% dels majors de 80 anys cauran al menys un cop en un any. En general, són caigudes de baixa intensitat. Causes mèdiques més freqüents de caiguda: arítmies, estenosi aòrtica, infart de miocardi, miocardiopatia obstructiva, accident vascular cerebral, epilèpsia, vertigen, malaltia de Parkinson, delírium, síncope vagal, hipoglucèmia, anèmia, infeccions respiratòries, fàrmacs: sobretot benzodiazepines de vida mitja llarga (diazepam).
- Incontinència urinària i/o fecal.
- Estrenyiment (fins a un 50% dels majors de 65 anys).
- Hipotensió ortostàtica.
- Atròfia muscular i disminució de la força muscular.
- Disminució de la sensibilitat tàctil i vibratòria. No hi ha afectació de la sensibilitat propioceptiva.
- Aparició de tremolor essencial.
- Disminució de la massa òssia. Disminució de l'elasticitat i resistència dels cartílags articulars.
- Disminució de la viscositat del líquid sinovial.
- Tendons més rígids.

Els factors de risc de fractura òssia a la població anciana són [52]:

- Sexe femení.
- Osteoporosi.
- Desnutrició.
- Pacient institucionalitzat.
- Pèrdua visual.
- Marxa inestable: Malalties neurològiques i afectacions òssies de les extremitats inferiors com per exemple l'existència de malformacions dels peus.
- Pèrdua de massa muscular: disminució de força.
- Situacions de caiguda fàcil (Disminució dels reflexes, aparició d'obstacles, escales, catifes i superfícies lliscants).

2.9. Cohort FRIDEX.

La cohort FRIDEX (Factors de Risc d'osteoporosi i Densitometria òssia de Raig X) és una cohort prospectiva formada per homes i dones majors d'edat remesos a la Unitat de Densitometria Òssia del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital de la Vall d'Hebron (Barcelona). Aquesta derivació procedeix de diferents àmbits assistencials: especialistes hospitalaris, especialistes extrahospitalaris i metges de família des del territori de l'entorn de Barcelona. Aquesta població té com a centre hospitalari de referència l'Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona.

La Unitat de Densitometria Òssia del Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital de la Vall d'Hebron disposa d'un densitòmetre GE Lunar Prodigy Advance (General Electric, Madison, USA. 2006) amb la versió 11.4 de software.

Els pacients inclosos en la cohort FRIDEX han estat remesos per a la realització d'una DXA. La DXA ha estat indicada per l'estudi inicial d'una possible osteoporosi o per la valoració evolutiva d'un tractament ja establert per l'osteoporosi. Abans d'estar inclosos en la cohort, els pacients acceptaren respondre a un qüestionari sobre els factors de risc de fractura osteoporòtica.

La cohort FRIDEX es va iniciar l'any 1999 i 10 anys després ja s'havien inclòs 25.783 pacients (homes i dones) en les que s'havien fet un total de 41.849 DXA i havien respost els corresponents qüestionaris sobre els factors de risc [53].

En el primer anàlisi realitzat es va fer una enquesta telefònica a les dones que 10 anys abans havien respost el primer qüestionari de factors de risc i que també se'ls havia fet una DXA. El risc absolut de fractura es va calcular utilitzant l'eina FRAX des de la pàgina web oficial. Si la pregunta sobre l'existència de fractura era afirmativa, aquesta es confirmava a través dels registres mèdics de la història clínica o bé a nivell de una consulta als centres d'atenció primària (prèvia autorització per part dels participants).

2.10. Eina FRAX: predicció del risc de fractures.

2.10.1. Eina FRAX.

La fractura osteoporòtica representa una causa important de morbiditat degut a la seva alta prevalença en les dones postmenopàusiques. Si hi afegim el constant envelliment de la població, ens trobem amb un greu problema sanitari i econòmic global. D'aquí la importància de disposar d'eines de fàcil aplicació i que puguin aportar una informació que pugui ser utilitzada per prevenir la fractura osteoporòtica dins de la comunitat. En els últims anys s'ha considerat que el valors baixos de DMO, tant en grams/cm² com en valors de T-score, constitueixen un factor de risc de fractura per fragilitat òssia. No obstant, no és l'únic factor determinant de les fractures òssies osteoporòtiques que pateixen les dones postmenopàusiques. Per això, ja fa temps que un grup d'experts han creat diverses eines per optimitzar el diagnòstic, calcular el risc de fractura i millorar la prevenció i el tractament de l'osteoporosi [54].

Un d'aquests grups d'experts treballen al Centre de Malalties Metabòliques Òssies de la Universitat de Sheffield (UK) i estan liderats per Dr. JA Kanis. Kanis i els seus col·laboradors han treballat en el desenvolupament d'una eina per calcular el risc absolut de fractura osteoporòtica a 10 anys en homes i dones entre 40 - 90 anys. Aquest grup d'experts, dins del marc de l'OMS, han dissenyat l'eina tenint en compte els factors predictius de fractura osteoporòtica però ajustats a la taxa i característiques pròpies dels diferents països. L'eina es coneix amb el nom de FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool) [55]. L'OMS va publicar l'eina FRAX el 2008.

Des de la seva publicació i difusió, l'eina FRAX ha estat sotmesa a calibracions i ajustaments per a les poblacions dels diferents països en que s'ha d'aplicar.

Cada població parteix d'un risc diferent segons les seves circumstàncies ambientals, alimentàries i genètiques. Tots aquests factors fan que el llindar de risc de cada població sigui diferent respecte a altres poblacions.

L'eina FRAX es basa en una fórmula matemàtica que combina diversos factors.

Aquest factors són:

- Valors antropomètrics.
- Dades clíniques.
- Antecedents familiars.
- Antecedents d'ingesta de fàrmacs osteopenitzants.

La fórmula matemàtica que permet calcular el FRAX està disponible a través d'un enllaç (online) i al accedir-hi s'ha de seleccionar el país d'on procedeix la població abans de fer el càlcul del risc de fractura. En el càlcul es pot o no afegir els valors de densitat mineral òssia del coll de fèmur i tota l'operació matemàtica està ajustada automàticament a la taxa de fractures i mortalitat previstes per a cada país segons el resultats obtinguts en treballs de cohorts locals [56].

En l'eina FRAX el resultat de la DMO és un factor de risc més (encara que es manté com un dels més importants) [56 - 57].

Els autors de l'eina FRAX han seleccionat amb molta cura els factors de risc que disposen d'una major capacitat predictiva sobre la possibilitat de futures fractures.

El risc de fractura s'ha dividit en dos categories: fractura proximal de fèmur i fractures osteoporòtiques principals. Les fractures osteoporòtiques inclouen la pròpia fractura proximal de fèmur més la fractura d'húmer proximal, la fractura vertebral i la d'avantbraç distal.

L'índex FRAX ha estat desenvolupat en base a la utilització del resultats d'estudis prospectius de fins a 9 cohorts poblacionals de diferents països: Rotterdam Study, European Vertebral Osteoporosi Study, Canadian Multicentre Osteoporosi Study, estudis de Rochester, Sheffield, Dubbo Osteoporosi Epidemiology Study, una cohort d'Hiroshima i dos de Göteborg.

El càlcul del risc absolut de fractura osteoporòtica es pot fer amb una sèrie de dades clíniques i sense conèixer el valor de la DMO.

L'eina FRAX és una aplicació informàtica que es troba disponible a través d'una web d'accés lliure: (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). La versió actual de FRAX és la FRAX (v3.8) i està disponible per a 53 països i en 28 idiomes.

Els algorismes de FRAX calculen la probabilitat de fractura osteoporòtica (fractura vertebral, avantbraç, fèmur i húmer) als 10 anys. Les taules de l'eina FRAX que es troben a la web proporcionen la probabilitat de fractura d'acord amb els factors de risc de cada pacient. S'accedeix a una taula i un cop connectat s'escull el país al qual pertany la població sobre la qual es vol fer el càlcul de risc.

S'estableixen 3 nivells de risc de fractures:

- Risc baix: és risc inferior al 10%.
- Risc mitjà: és risc superior o igual al 10 % i inferior al 20%.
- Risc alt: és risc igual o superior al 20%.

Amb el risc obtingut, cada país determina quin és el llindar que considera de risc elevat i que cal tractar. Es poden seleccionar les taules que proporcionen la probabilitat de fractura d'acord amb l'IMC (Índex de Massa Corporal) o amb la T-score per a la DMO a la part proximal del fèmur. Si es disposa de l'IMC i de la DMO, és la DMO la variable que millor determina el risc de fractura. Quan en les taules s'utilitza la DMO no s'han d'utilitzar altres causes d'osteoporosi secundària excepte la presència d'artritis reumatoide en la història clínica [5].

Les variables incloses al FRAX per al càlcul del risc absolut de fractura osteoporòtica a 10 anys són les següents:

- Edat. El model accepta les edats entre els 40 i 90 anys. Per edats inferiors o superiors el programa calcularà la probabilitat referent a pacients de 40 i 90 anys respectivament.
- Sexe.
- Pes en quilograms.
- Alçada en centímetres.
- Presència de fractura prèvia. No considera un possible origen no osteoporòtic de la fractura prèvia.
- Antecedents familiars de fractura de fèmur (pare i/o mare).
- Fumador actiu.

- Fàrmacs (glucocorticoides) durant més de 3 mesos o també amb la exposició present a glucocorticoides (moment de l'enquesta).
- Artritis Reumatoide.
- Osteoporosi secundària:
 - Diabetis Mellitus tipus I.
 - Osteogènesis imperfecta.
 - Hipertiroïdisme crònic no tractat.
 - Menopausa precoç (abans dels 45 anys).
 - Malabsorció crònica.
 - Malaltia crònica hepàtica.
- Alcohol. El pacient ha d'ingerir 3 o més unitats bàsiques d'alcohol / dia. Una dosi d'alcohol és per exemple 285 ml de cervesa o 120 ml de vi.
- DMO. La DMO del coll de fèmur es posa com T-score. El camp es deixarà en blanc en els casos sense determinació de la DMO.

Azagra i col·laboradors, en un estudi de cohorts prospectiu en dones de la cohort FRIDEX que no rebien fàrmacs actius per l'osteoporosi en el moment de la seva inclusió en la cohort van concloure que:

- L'eina FRAX presenta una capacitat discriminativa moderada per predir fractures osteoporòtiques principals als 10 anys en les dones estudiades. FRAX mostra una escassa capacitat predictiva del risc de fractura perquè en prediu menys del 50% de les que passen. El motiu pot ser que la cohort de dones espanyoles estudiades de referència dins de l'eina FRAX no és representativa de la població de dones actual [53].
- Els autors esmentats conclouen que l'eina FRAX espanyola necessita ajustos. L'estudi va mostrar que les dones amb fractures eren més grans, tenien fractures prèvies, més casos de artritis reumatoide i més diagnòstic d'osteoporosi en la DXA [53].

En un altre article, Azagra i col·laboradors, analitzen un grup de dones de la cohort FRIDEX i comparen els risc calculat per FRAX amb la taula d l'UK (Regne Unit) i la taula espanyola [58]. Els resultats van mostrar diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) en el supòsit de predir la probabilitat

de fractura osteoporòtica. Quan la probabilitat de fractura del grup de dones espanyoles es calcula amb la pàgina web de l'UK els resultats mostren una probabilitat general per fractura principal de 2,2 vegades més gran i de 1,6 vegades superior en el cas de fractura de fèmur. Aquest resultats van fer concloure als autors que dins de la població espanyola no s'han d'utilitzar els llindars selectius de l'UK per decidir una intervenció terapèutica. En el cas del nostre país cal tenir els llindars d'intervenció ajustats a la nostra població [58].

Azagra i col·laboradors, en un altre article conclouen que no tots els factors de risc inclosos en el FRAX són significatius [4]. Els autors fan referència a que els factors més significatius són l'edat, la fractura prèvia i tenir criteris d'osteoporosi en la DXA. L'IMC està considerat en l'eina FRAX com un factor de risc important, no obstant està poc representat en la cohort FRIDEX espanyola. L'antecedent familiar de fractura de fèmur no s'ha mostrat significatiu en l'estudi i dins de FRAX és un factor de risc important. A més, l'antecedent familiar de fractura està ben representat a la cohort FRIDEX. També es va observar que l'antecedent de caiguda durant l'últim any té importància i en canvi les caigudes no estan incloses en l'eina FRAX. En canvi, sí que hi ha altres escales de risc que tenen inclòs l'antecedent de caiguda [59 - 60].

La capacitat discriminativa és millor per a FRAX que per a un model basat exclusivament amb la DXA [4]. No obstant, hi ha cohorts com la Canadensa, en que la predicció de risc de FRAX s'aproxima a la taxa real de fractura observada [61]. Els autors conclouen que per explicar aquesta diferència pot haver-hi una baixa representativitat en les cohorts espanyoles introduïdes en l'eina FRAX [58].

La Guia Europea per el diagnòstic i maneig de l'osteoporosi aconsella mantenir estils de vida saludables en els casos de risc baix de fractura. En els casos de risc intermedi, la Guia Europea recomana realitzar una DXA i revalorar el FRAX. En els casos de risc alt, cal adoptar una opció terapèutica activa [5 - 62]. La utilització dels llindars de FRAX calibrats ens permetria un estalvi de fins a un 82% de les DXA i un 35% dels tractaments per tractar el mateix nombre de dones amb fractura. A més, el cost econòmic podria ésser un 30% inferior si ho comparem amb un sistema tradicional basat en la DXA.

S'ha observat que hi ha casos amb valors de FRAX de risc alt però amb una DMO normal o sense osteoporosi. En aquest cas és imperatiu fer una reavaluació del FRAX. No obstant, en tots els casos cal que el criteri clínic estigui ben present en el moment de la presa de decisions. L'eina FRAX potser té una bona especificitat però té una escassa sensibilitat. Si hi incloem les caigudes prèvies potser es pot augmentar el seu valor predictiu. Com es veu, en un futur la utilització de paràmetres més amplis (caigudes) en l'ajust del model FRIDEX espanyol millorarà els paràmetres predictius de fractura osteoporòtica en les dones espanyoles. Aquesta millora, sens dubte, té un cost econòmic més baix que un model basat en la valoració de la T-score segons els valors de normalitat adoptats per l'OMS [2].

La capacitat de l'eina FRAX per estratificar el grau de risc de patir fractures osteoporòtiques ha estat analitzada amb l'AUC (Area Under Curve) i la ROC (Receiver Operating Characterisitcs).

Azagra i col·laboradors han estudiat aquesta capacitat discriminativa del FRAX per predir el risc de fractura [4,53,58]. En una cohort de 770 dones han trobat una AUC de 0,693 per FRAX sense DMO, una AUC de 0,716 per FRAX amb DMO de coll femoral i la DXA amb valors inferiors a - 2,5 mostra una AUC de 0,661. En una cohort de 816 dones han trobat una AUC de 0,736 per FRAX sense DMO, una AUC de 0,733 per FRAX amb DMO del coll femoral i la DXA amb valors inferiors a - 2,5 mostra una AUC de 0,697.

Els mateixos autors han mesurat la capacitat predictiva de l'eina FRAX per detectar quines dones patiran una fractura osteoporòtica [4,53,58]. Aquesta capacitat predictiva ha estat mesurada mitjançant la ràtio entre les fractures observades i les fractures esperades per FRAX. En una cohort de 770 dones, la ràtio de la fractura principal amb FRAX sense DMO ha estat de 2,4 i la ràtio de la fractura principal amb FRAX amb DMO de coll femoral ha estat de 2,3.

En una cohort de 816 dones, en el primer cas la ràtio ha estat de 1,72 i en el segon cas la ràtio ha estat de 1,61.

Azagra i col·laboradors han definit quins factors de risc han mostrat una relació clara amb la fractura osteoporòtica [4,53,58].

Aquests factors són:

- Edat: com més edat hi ha més risc de fractura.

- L'antecedent de fractura prèvia és indicatiu de risc de patir una nova fractura.
- Valor de T-score $< -2,5$ DXA es correlaciona amb la possibilitat de patir una fractura osteoporòtica.
- Valor de T-score $> -2,5$ DXA no es correlaciona amb la possibilitat de patir una fractura osteoporòtica.
- Els antecedents de caigudes l'any anterior es correlacionen amb la possibilitat de patir una fractura osteoporòtica.

En els estudis anteriors el percentatge de dones incloses en la cohort FRIDEX que patien artritis reumatoide era molt baix (1,35%) i les que prenién glucocorticoides era d'un 4,66% [4,53,58]. Les fractures osteoporòtiques més prevalents en la cohort FRIDEX han estat les de fèmur (1,8 - 2,2%), vertebral (0,4 - 1,8%), húmer proximal (1,5 - 1,2%) i Colles (2 - 3,2%).

En altres territoris s'ha habilitat les pròpies taules per establir el risc de fractura per fragilitat. Aquest és el cas de la Canadian Association of Radiologists and Osteoporosisi Canada (CAROC). Es van establir uns criteris basats en l'edat, el sexe i el resultat de la DXA. Es van establir dos punts de tall per a definir el risc baix de fractura als 10 anys: 10% (baix) - 20% (alt). El nivells entre aquests punts de tall es considerava risc mitjà. Aquest sistema no requereix connectar-se a la web i resulta una eina útil de suport per a prendre decisions terapèutiques.

Leslie i col·laboradors van fer un treball per a validar aquests criteris amb el FRAX Canadenc amb les cohorts CaMos i Manitoba i el resultat és d'una clara concordança (89% i 88% respectivament) entre els criteris de CAROD i el càlcul amb l'eina FRAX per categoritzar els risc de fractura [63].

2.10.1. Model FRIDEX.

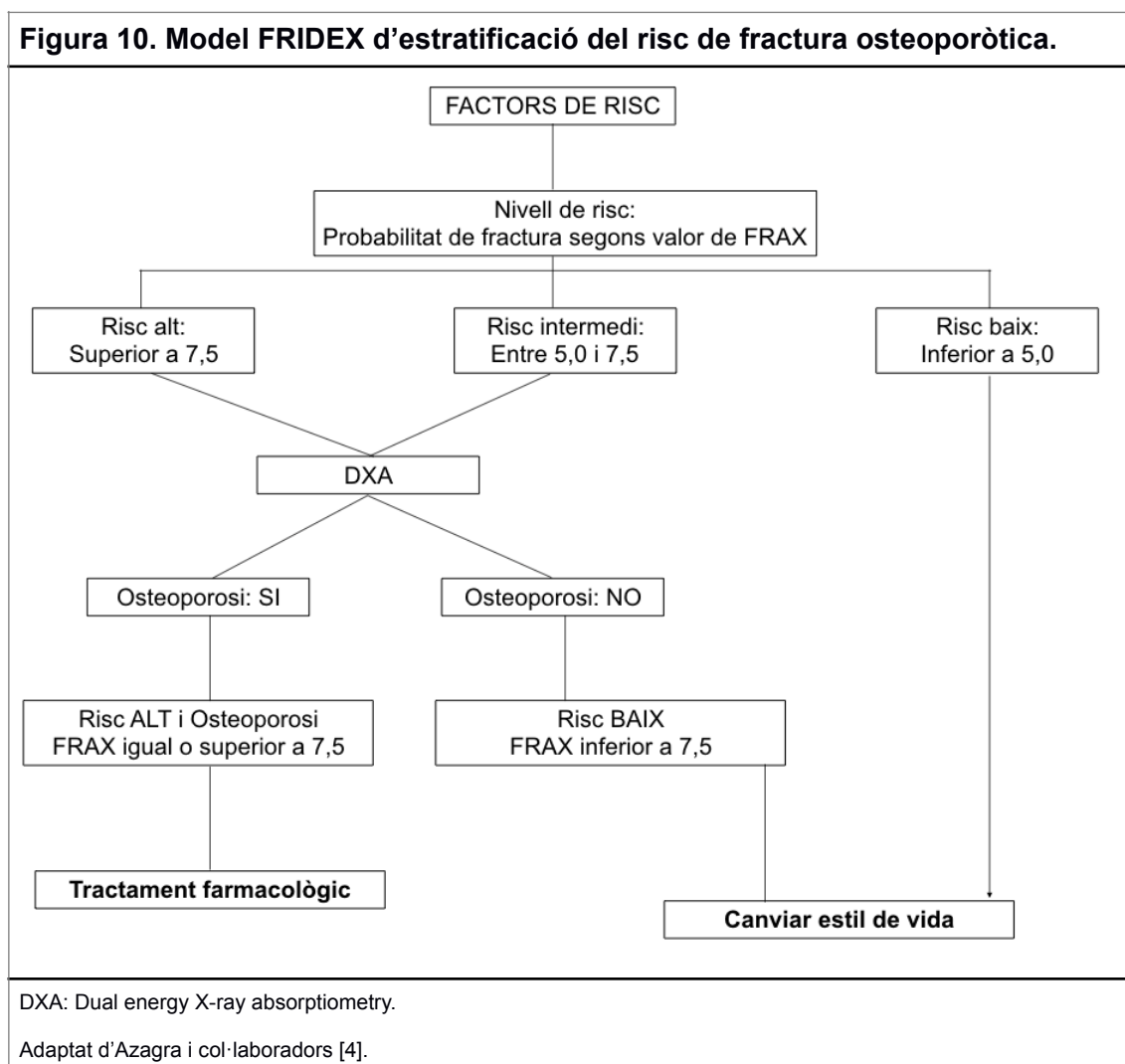
Azagra i col·laboradors van dur a terme un estudi per determinar quins podrien ser els nivells de tall de FRAX adaptats a la població de la cohort FRIDEX. Per això, es van estudiar 816 pacients de la cohort FRIDEX que no havien rebut tractament per a l'osteoporosi i es van determinar els factors de risc que inclou el FRAX, afegint també les caigudes del darrer any.

Els pacients es van estratificar en 3 grups de risc: baix, intermedi i alt (seguint els criteris de la cohort CaMos canadensa). La cohort CaMos canadensa considera un risc baix si la probabilitat de fractura als 10 anys és menor 10%, un risc alt si la probabilitat és major al 20% i un risc intermedi si la probabilitat és entre un 10 - 20%.

Es van establir els llindars de FRAX que estableixen el model més cost-efectiu per predir fractures. Així, es va determinar que el risc baix era per FRAX < 5%, intermedi entre 5 - 7,5 i risc alt quan és superior a 7,5% [4].

En la figura 10 es pot visualitzar l'algoritme d'estratificació del risc de presentar una fractura osteoporòtica.

Figura 10. Model FRIDEX d'estratificació del risc de fractura osteoporòtica.



2.11. Càncer de mama.

El càncer de mama, malgrat ser el càncer més freqüent en dones, té una supervivència elevada. Els factors que ho fan possible són el diagnòstic precoç i l'inici del tractament en fases inicials.

El càncer de mama és el tumor maligne més freqüent a les dones del món occidental. De fet, representa un dels processos cancerosos més freqüents de tot el món. A Espanya és el càncer més freqüent a la població femenina espanyola. Un 10% es diagnostiquen en edats inferiors als 50 anys. La supervivència als 5 anys es superior al 80% gràcies a un diagnòstic precoç i a les teràpies aplicades en les fases inicials de la malaltia. El càncer de mama és la segona causa de mort per ordre de freqüència en dones deguda a càncer (després del càncer de pulmó). El risc acumulat de presentar càncer de mama és del 12% als 95 anys i el risc de morir per aquest motiu és del 4%.

El càncer de mama masculí suposa un 1% de tots els càncers de mama. En aquests casos les manifestacions clíniques, el diagnòstic i el tractament és igual que en les dones, però els homes solen consultar en fases més avançades i en conseqüència el diagnòstic sol ser més tardà [64 - 67].

2.11.1. Factors de risc de càncer de mama.

El càncer de mama té uns factors de risc ben establerts i uns altres factors de risc relacionats [68 - 78].

Els factors de risc establerts són els següents:

- Sexe. El càncer de mama és 100 vegades més freqüent en dones que en homes.
- Edat. La incidència augmenta amb l'edat. L'edat és el factor individual més important.
- Antecedents personals de càncer de mama. La presència d'un càncer de mama "in situ" o infiltrant augmenta el risc de càncer de mama contralateral. Després d'una mastectomia, el risc de càncer contralateral és aproximadament d'un 1%.
- Antecedents familiars de càncer de mama. L'antecedent familiar de càncer de mama en un familiar de primer grau (mare, germana, filla) augmenta el doble el risc de patir aquest tipus de càncer. Aquest risc és lleu si

l'antecedent és en familiars més llunyans. Si hi ha 2 familiars de primer grau afectats el risc és unes 5 vegades més.

- Factors genètics. Els tumors associats a factors genètics es presenten en dones més joves i poden ser bilaterals, multifocals i associar-se a altres tumors en altres localitzacions anatòmiques.
 - Síndrome de càncer de mama i càncer d'ovari familiar. L'herència és autosòmica dominant amb penetrància variable. Estan presents en un 1 - 2% de la població general. Aquests casos poden evolucionar i presentar fins a un 65% de probabilitats de desenvolupar càncer de mama i un 40% de càncer d'ovari. El 5% de les dones amb càncer de mama són portadores d'una mutació d'algun dels dos gens coneguts del càncer de mama: BRCA1 ó BRCA2.
 - Si un familiar d'una dona amb càncer de mama (amb mutació present) també presenta aquesta mutació, aquest familiar té un risc entre 50 - 85% de presentar un càncer de mama. Les dones portadores de mutacions en el gen BRCA1 tenen un risc de presentar càncer d'ovari al llarg de la seva vida d'un 20-40%. En canvi, les dones portadores de mutacions en el gen BRCA2 tenen menys risc de desenvolupar càncer d'ovari. Les dones que no tenen antecedents familiars de càncer de mama en almenys 2 familiars de primer grau, tenen poca probabilitat de ser portadores de la mutació dels gens BRCA1 i BRCA2 i per tant no precisen cribratge d'aquesta mutació. El BRCA1 es transmet a través de l'home però no té incidència en la gènesi del càncer de mama. No obstant, els homes portadors d'una mutació en el gen BRCA2 tenen major risc de presentar càncer de mama.
 - Ginecomàstia en la Síndrome de Klinefelter.
 - Síndrome de Li - Fraumeni.
 - Síndrome de Cowden.
 - Síndrome de Muir - Torre.
 - Síndrome de Peutz - Jeghers.
- Factors hormonals. La menarquia primerenca, la menopausa tardana i la primera gestació després dels 30 anys, augmenten el risc de càncer de

mama. L'edat del primer embaràs per sobre dels 30 anys, o la seva absència, són factors de risc. El tractament hormonal substitutiu en dones postmenopàusiques amb estrògens més progestàgens, augmenta el risc de càncer de mama als 3 anys de prendre el tractament. Amb un ús més perllongat el risc augmenta a 7 casos per cada 10.000 dones tractades. Aquests tractaments s'havien utilitzat per pal·liar els símptomes climatèrics com les sufocacions, la sudoració nocturna, l'insomni i la sequedat vaginal. Aquests tractaments també redueixen la incidència de 15 a 10 els casos d'osteoporosi per 10.000 dones tractades. No obstant, aquesta teràpia no està indicada com a tractament de l'osteoporosi.

- L'obesitat també és un factor de risc degut a l'augment d'estronea circulant que suposa l'acumulació de greix. La dieta és important com a facilitadora de l'aparició del càncer de mama, però no s'ha descrit una dieta en especial amb aquests efectes. Les dones obeses postmenopàusiques sí que tenen risc més alt. Aquest risc és menys acusat en les dones obeses premenopàusiques.
- Radiacions ionitzants.
- Els nòduls fibroquístics que requereixen biòpsia per al diagnòstic, augmenten lleument el risc de càncer de mama. Igualment les lesions benignes, en general, condicionen un risc lleument elevat. Les lesions premalignes com la hiperplàsia ductal o atípia lobulillar augmenten un 4% el risc de càncer de mama. Aquestes últimes, si a més tenen antecedents familiars de primer grau de neoplàsia infiltrant, el risc de desenvolupar-ho pot arribar fins a un 10%.

Altres factors que poden estar relacionats [79 - 83]:

- Alcohol. Hi ha el dubte de si és en forma aïllada o associat a dany hepàtic.
- Tabac. El tabac ha demostrat ser un factor associat al risc de càncer de mama. El risc ve determinat pel temps d'exposició al tabac, la intensitat, l'edat d'inici de l'hàbit tabàquic i l'adopció del tabac abans del primer embaràs.
- Anticoncepció. L'anticoncepció hormonal sembla que augmenta el risc en dones joves i disminueix en dones majors de 40 anys.

- Alteracions menstruals.
- Immunosupressió.
- Manca d'activitat física.
- Dieta. Consum de greixos animals, productes derivats de la llet, ingesta de benzopirens resultants de la cocció de productes càrnics i productes fumats.
- Xenoestrògens. Són substàncies sintetitzades de forma química (insecticides, fungicides, herbicides, plàstics, alguns fàrmacs) que poden actuar imitant als estrògens. L'exposició a aquestes substàncies pot augmentar el risc de patir càncer de mama.
- Camps electromagnètics d'extrema baixa freqüència (CMEBF). Són camps magnètics produïts per les conduccions elèctriques d'alta tensió i també per aparells elèctrics dotats d'una bobina (motors).

2.11.2. Factors protectors del càncer de mama [84 - 86].

Els factors que poden prevenir l'aparició del càncer de mama poden ser:

- Menopausa artificial deguda a una ooforectomia bilateral.
- Menopausa precoç.
- Lactància materna.
- Activitat física.
- Multiparitat.
- Dieta mediterrània.
- Evitar el sobrepès.
- No consumir alcohol i no fumar.

2.11.3. Tipus de càncer de mama [87].

Els tumors de mama els podem dividir en epitelials, mesenquimàtics i metastàtics.

Els tumors epitelials es classifiquen en:

- Tumors epitelials no invasius.
 - Carcinoma ductal "in situ" (85%). Més freqüent en pacients postmenopàusiques. El tractament d'elecció és la cirurgia

(tumorectomia amb amplis marges). Es pot associar tractament amb radioteràpia i tamoxifè.

- Carcinoma lobulillar "in situ" (15%). Més freqüent en pacients premenopàusiques. El tractament és quirúrgic amb una exèresi amplia. Es pot associar tractament amb tamoxifè.
- Tumors epitelials invasius.
 - Carcinoma ductal invasiu (70%). És la variant histològica més freqüent de càncer de mama. El factor pronòstic més important és l'estat dels ganglis limfàtics. Hi ha 4 tipus que són de bon pronòstic: tubular, mucinós, medul·lar i papil·lar.
 - Carcinoma lobulillar invasiu (10%). Produeix metàstasi més freqüentment que els altres tipus.
- Carcinoma de mama en la malaltia de Paget (2% dels càncers de mama).
- Carcinoma inflamatori (2 % dels càncers de mama). Mal pronòstic. Tractament amb quimioteràpia i radioteràpia.
- Càncer de mama en l'home (1% del càncer de mama). El tipus més freqüent és el carcinoma ductal invasiu. És més freqüent en la síndrome de Klinefelter i en les mutacions BRCA2.
- Càncer ocult de mama (0,3 - 1%). Es diagnostica primer una metàstasi axil·lar.

Els tumors mesenquimàtics són poc freqüents. Poden ser: sarcoma estromal, cistosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma, carcinosarcoma, leucèmies i limfomes.

Els tumors metastàtics de mama més freqüents procedeixen d'un càncer de mama contralateral. També poden procedir entre altres del pulmó, ovari i abdomen.

2.11.4. Diagnòstic de càncer de mama [88].

El diagnòstic està basat en la clínica, exploració, estudis radiològics, mamografia i ecografia, anatomia patològica (citologia i biòpsia) i finalment es realitzen estudis d'extensió.

2.11.5. Factors pronòstics del càncer de mama [89].

El factor pronòstic més important és la presència d'adenopaties metastàtiques (nombre i localització). En un segon terme interessa la mida del tumor i la presència de receptors hormonals. La presència de receptors hormonals és indicatiu d'un millor pronòstic i d'una bona resposta al tractament hormonal.

El tipus histològic de pitjor pronòstic és el carcinoma ductal multicèntric.

La sobreexpressió del HER2/neu indica resistència a la quimioteràpia habitual. L'HER2/neu està localitzat en el braç gran del cromosoma 17. És important per el creixement normal cel·lular i la seva expressió anormal està vinculada a processos cancerosos. Té una sobreexpressió en un 25 - 30% dels càncers de mama i està associat a una activitat tumoral alta i és indicatiu de mala evolució. En dones de menys de 35 anys el pronòstic és pitjor. El càncer de mama en homes té més mal pronòstic. La resposta al tractament és més bona com més temps hagi passat des de la menopausa.

Un cop tractat el càncer de mama, el risc de càncer de mama contralateral és del 0,5 - 1% a l'any i en pacients BCRCa és del 5% anual.

No s'ha demostrat que l'embaràs sigui un factor pronòstic negatiu en l'evolució de la malaltia. En el càncer de mama està contraindicada la teràpia hormonal de la menopausa i l'ús del anticonceptius hormonals. Les metàstasis més freqüents són cap al pulmó i el fetge. El càncer de mama és la causa més freqüent de metàstasi en l'os, cervell i ull. El carcinoma lobulillar fa metàstasi a òrgans intraperitoneals, retroperitoneals i leptomeninges.

2.11.6. Tractament del càncer de mama [90,91].

El tractament dependrà d'una sèrie de factors: edat, estat general, localització, grau histològic, presència de receptors i presència de metàstasi. El tractament està basat en l'associació d'una actuació local i sistèmica però, sobretot, serà quirúrgic. La cirurgia podrà ser conservadora o radical.

En tumors de menys de 5 cm sense metàstasi en ganglis axil·lars el tractament serà quirúrgic. Després de la cirurgia el tractament dependrà de l'anàlisi dels ganglis. Si els ganglis són negatius es farà seguiment.

En l'anàlisi tumoral, si més del 10% de les cèl·lules tumorals capten la tinció específica per el receptor nuclear, es considerarà que el tumor té receptors

hormonals. Existeixen receptors per estrògens en el 55% dels tumors i de progesterona en el 35 - 50%.

En una dona menopàusica amb receptor hormonal positius es farà tractament amb tamoxifè durant 5 anys o inhibidors de l'aromatasa durant 2 - 3 anys.

En la situació de postmenopausa, el tractament d'elecció són els inhibidors de l'aromatasa. Si els receptors hormonal són negatius o hi ha el cas de l'existència de més de 3 ganglis, el tractament serà la poliquimioteràpia. En una dona premenopàusica es farà poliquimioteràpia y tamoxifè.

2.12. Efectes dels estrògens.

Els estrògens es sintetitzen en els ovaris a partir, sobretot, del colesterol sanguini i una petita part a partir de l'acetilcoenzim A.

A partir del colesterol es produeix progesterona i andrògens. Després, durant la fase fol·licular de l'ovari i abans de que aquestes hormones abandonin l'ovari, l'enzim aromatasa converteix la progesterona i els andrògens en estrògens. Com que les cèl·lules de la teca no tenen aromatasa, no poden convertir els andrògens en estrògens. Per això els andrògens es difonen cap a les cèl·lules adjacents de la granulosa (fora de les cèl·lules de la teca) i allà són convertits en estrògens per l'aromatasa [92].

Els estrògens provoquen el desenvolupament dels teixits de l'estroma mamari, un creixement del sistema de conductes i augmenten el dipòsit de greix. A nivell dels ossos inhibeixen l'activitat osteoclàstica de l'os i per tant estimulen el creixement ossi. És ben conegut que l'osteoporosi postmenopàusica es produeix, des del punt de vista fisiopatològic, per la desaparició dels estrògens, que són un factor regulador de la resorció òssia i depressor de l'activació osteoclàstica intervinguda pel sistema OPG / RANK-L. Per això a la pubertat s'accelera el creixement ossi.

Els estrògens també fomenten la fusió de les epífisis amb les diàfisis dels ossos llargs. Aquest efecte és més intens en la dona que en l'home i per això la dona deixa de créixer abans que l'home. La dona que té manca d'estrògens creix diversos centímetres més que una dona madura normal, degut a la falta de fusió de les epífisis en el moment adequat [92].

Després de la menopausa cessa la funció ovàrica i es dona una falta d'estrògens. Això comporta l'augment de l'activitat osteoclàstica dels ossos i la pèrdua de matriu òssia [92].

2.13. Tractament del càncer de mama amb hormonoteràpia.

La introducció de la teràpia hormonal coadjuvant pel tractament del càncer de mama s'ha traduït en un augment de la supervivència i en un descens de la recidiva del càncer de mama. Durant anys el tamoxifè ha estat el tractament estàndard per a la dona postmenopàusica amb càncer de mama i receptors estrogènics positius [93].

Un 60% de les pacients diagnosticades de càncer de mama i fins a un 75% de les pacients amb càncer de mama i que a més són postmenopàusiques tenen receptors hormonals positius. Aquest detall condiona que aquestes pacients es puguin beneficiar d'un tractament antihormonal.

El tamoxifè ha estat utilitzat com agent adjuvant endocrí d'elecció en les pacients amb càncer de mama.

2.13.1. Tamoxifè.

Els antiestrògens són compostos capaços d'inhibir l'activitat dels estrògens. Els més coneguts són el tamoxifè, el clomifè i el toremifè. El que s'utilitza en terapèutica antitumoral es el tamoxifè.

Mecanisme d'acció: Els antiestrògens s'uneixen als receptors dels estrògens i impedeixen que actuïn. Formen un complex que bloqueja aquests receptors.

Aquesta acció fa:

- Retrocontrol negatiu a l'eix hipotalàmic-hipofisiari en la síntesi d'estrògens que provoca un creixement ovàric i s'estimula l'ovulació.
- El tamoxifè té la capacitat de bloquejar els receptors estrogènics en un tumor depenent d'estrògens i per això pot dificultar el creixement d'aquest tumor.

El tamoxifè té una acció antitumoral addicional: és eficaç en el tractament de tumors sense receptors estrogènics. Per això, també és efectiu en tumors

mamaris de dones premenopàusiques, ja que menys freqüentment tenen receptors positius.

El tamoxifè s'utilitza a una dosi de 20 mg / dia via oral durant 5 anys.

En cas de càncer amb metàstasi el tractament es manté mentre el tumor es va reduint o s'estabilitza (encara que s'excedeixi dels cinc anys de tractament previstos).

En el cas de recidiva tumoral, el fàrmac és inefectiu i s'ha de recórrer a un altra alternativa terapèutica.

Els seus efectes adversos són: sufocacions, augment de pes, irregularitats menstruals, sequetat vaginal i disminució de la líbido. Els efectes secundaris menys freqüents però més greus són: problemes circulatoris (varius, flebitis) , tromboembolismes i major risc de produir hiperplàsia uterina, pòlips i càncer d'úter [94,95]. Aquest risc és superior com més llarg és el tractament.

A nivell del metabolisme lipídic, el tamoxifè te un efecte beneficiós al baixar els nivells de colesterol total i les lipoproteïnes de baixa densitat [96].

Amb el tractament amb tamoxifè s'ha objectivat una reducció del risc de mort anual en un 26% respecte a les dones que no han rebut tamoxifè essent aquesta reducció d'un 31% en els casos amb receptor estrogènics positius amb independència del tractament previ amb quimioteràpia [97].

El tractament adjuvant amb tamoxifè disminueix el risc de recidiva del càncer de mama un 47% als 5 anys de tractament i aquest efecte es manté als 10 anys següents d'haver-se acabat el tractament [98].

2.13.2. Fàrmacs inhibidors de l'Aromatasa.

El càncer de mama tradicionalment s'ha tractat amb tamoxifè.

Loning i col·laboradors van dur a terme un estudi amb 3585 pacients afectades de càncer de mama i en aquest estudi van demostrar que en els 3 primers anys postcirurgia és quan hi ha més risc de recurrència del càncer en les dones amb receptors hormonals negatius. En les dones amb receptors hormonals positius, és a partir del 4rt any i fins el 10é que tenen més risc de recaure [99].

És per això que durant els darrers anys els treballs de recerca s'han encaminat a trobar tractaments coadjuvants per dones amb receptors estrogènics positius.

En les dones postmenopàusiques la principal font d'estrògens s'aconsegueix a partir dels andrògens gràcies a l'aromatització perifèrica de precursors d'estrògens i andrògens [100]. L'aromatització perifèrica es fa mitjançant un enzim present en diversos teixits de l'organisme: l'enzim aromatasas. Aquesta acció es du a terme a les glàndules suprarenals. Amb la inhibició de l'aromatasa aquesta conversió no és possible, s'inhibeix el pas d'androstendiona a estrona i es disminueix el nombre d'estrògens circulants entre un 95 - 98%. Amb això es produeix un augment d'andrògens circulants i una disminució d'estrògens. Aquesta situació és beneficiosa per al tractament de les dones amb càncer de mama amb receptors estrogènics positius, és per això que es tracten amb fàrmacs inhibidors de l'enzim aromatasas [100].

Els fàrmacs inhibidors de l'aromatasa es classifiquen en :

- No esteroides: letrozol, anastrozol i aminoglutetimida.
- Esteroides: exemestà i formestano.

Els inhibidors de l'aromatasa no esteroides inhibeixen l'aromatasa de forma reversible i els esteroides ho fan d'una forma no reversible.

Els inhibidors de l'aromatasa disponibles actualment en terapèutica són els de tercera generació: anastrozol, letrozol i exemestà.

Els de primera generació ja no s'utilitzen degut a la seva toxicitat.

La figura 11 mostra la classificació dels inhibidors de l'aromatasa segons les seves característiques farmacològiques.

Figura 11. Classificació dels inhibidors de l'aromatasa.		
	Tipus 1 - Inactivador esteroide	Tipus 2 - Inhibidor no esteroide
1 ^a Generació	Testolactona	Aminoglutetimida (Vida mitjana 12 - 14 hores)
2 ^a Generació	Formestano	Fadrozol
2 ^a Generació		Rogletimida
3 ^a Generació	Exemestà (Vida mitjana 9 dies)	Anastrozol (Vida mitjana 41 - 48 hores)
3 ^a Generació		Letrozol (Vida mitjana 2 - 4 dies)
3 ^a Generació		Vorozol

Els inhibidors de l'aromatasa han demostrat una eficàcia superior al tamoxifè amb un perfil de toxicitat inferior, com per exemple en l'aparició de trombosi i patologia d'endometri.

Els efectes secundaris dels inhibidors de l'aromatasa són:

- Sufocacions.
- Fatiga.
- Depressió.
- Mareig.
- Alteracions visuals.
- Malestar.
- Nàusees i vòmits.
- Dolor abdominal.
- Diarrea.
- Restrenyiment.
- Sequetat vaginal.
- Sequetat de la pell.
- Dolors articulars i ossis.
- Miàlgies.
- Cefalea.
- Erupcions cutànies (eritematoses, màculopapuloses, vesícules, psoriasi).
- Alopècia.
- Somnolència.
- Insomni.
- Anorèxia.
- Tos.
- Febre.
- Sagnat vaginal.
- Poden produir inflor de els mans, peus, turmells i cames,
- Efecte sobre el metabolisme lipídic: tenen un efecte perjudicial sobre el metabolisme lipídic, sobretot l'anastrazol i el letrozol. L'exemestà, al ser un inhibidor de l'aromatasa amb propietats esteroidals, el seu efecte sobre els lípids no és tan perjudicial com els altres inhibidors de l'aromatasa no esteroidals [101]. Com a conseqüència d'aquest efecte sobre els lípids,

els inhibidors de l'aromatasa provoquen malalties coronàries, en major mesura que el tamoxifè [102-104].

- Pèrdua de massa òssia.

La figura 12 mostra els avantatges i efectes adversos dels inhibidors de l'aromatasa i el tamoxifè.

Figura 12. Comparació entre els inhibidors de l'aromatasa i el tamoxifè.		
	Avantatges	Efectes adversos (de més a menys freqüents)
Inhibidors de l'aromatasa	Baixa incidència de secreció vaginal. Baixa incidència de coagulopatia. Baixa incidència de càncer d'úter.	Dolor muscular. Dolor articular. Osteoporosi. Fractura òssia. Probable cardiopatia
Tamoxifè	No dislipèmia. Menys risc d'osteoporosi i de fractura. Menys risc de desenvolupar un segon càncer de mama en l'altra mama. Menys risc de càncer de mama en dones d'alt risc.	Sufocacions. Secreció vaginal. Fatiga. Nàusees. Depressió. Disminució de la líbido. Cefalea. Gasos abdominals. Sagnat vaginal. Càncer d'úter. Trombosi venosa. Embolisme pulmonar. AVC. Cataractes.

L'anastrazol és 200 vegades més potent que l'aminoglutetimida. A la dosi d'1 mg/24 hores per via oral aconsegueix la màxima inhibició de l'aromatasa i la disminució d'estrògens circulants.

El letrozol és el més potent dels inhibidors de l'aromatasa utilitzats actualment en clínica. És el que més redueix el nivell d'estrògens circulants, fins i tot més que l'anastrazol i l'exemestà. Malgrat això, no està demostrat que aquesta major potència es tradueixi en major efectivitat clínica. La dosi de letrozol recomanada és de 2,5 mg/dia per via oral durant 5 anys. Si s'administra

posteriorment al tamoxifè es recomana completar entre els 2 fàrmacs uns 5 anys de tractament.

L'exemestà és l'inhibidor de l'aromatasa esteroidal. S'administra per via oral a una dosi de 25 mg/24 hores. És el més indicat en els casos d'aparició de metàstasi per un càncer de mama. Es va comparar l'efecte de l'exemestà amb el del tamoxifè i als 30 mesos es troben millors resultats en el grup d'exemestà que en el de tamoxifè (menys recidiva local, menys aparició de segon càncer contralateral i menys aparició de metàstasi). L'augment de supervivència és del 35% respecte al grup que prèn tamoxifè [102-104].

2.13.3. Efectes dels inhibidors de l'aromatasa sobre l'os.

Un dels efectes secundaris amb conseqüències més importants dels inhibidors de l'aromatasa és el seu efecte negatiu sobre la massa òssia. Aquest efecte no es dona en tanta mesura amb el tractament amb tamoxifè, possiblement per el seu efecte agonista estrogènic [105].

L'efecte de la disminució de la massa òssia que produeixen els inhibidors de l'aromatasa, analíticament es veu reflectit en un augment dels marcadors de resorció òssia en el sèrum i en l'orina i també en un augment dels marcadors de formació òssia. En un estudi de comparació dels efectes de l'exemestà enfront a placebo, es va observar un increment dels marcadors C-Telopèptid i N-Telopèptid i també un augment dels marcadors de formació de fosfatasa alcalina específica òssia (procol·làgen, aminoperminal, propèptid 1 i osteoclastina [99-106].

La pèrdua de massa òssia deguda al tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa és més evident a la columna lumbar que a les altres localitzacions [107]. Per contrarestar els efectes negatius sobre la massa òssia que produeixen els inhibidors de l'aromatasa, s'administren conjuntament els preparats bifosfonats [108].

Hi ha varios estudis que posen de manifest aquesta pèrdua òssia :

- Rodriguez-Sanz i col·laboradors han avaluat la variació densitomètrica en les dones de la cohort B-ABLE. La cohort B-ABLE va ser constituïda el 2006. Està formada per dones postmenopàusiques amb càncer de mama, receptors hormonals positius i controlades a la unitat de càncer de mama

de l'Hospital del Mar de Barcelona. El fet de tenir receptors hormonals positius les feia candidates a ser tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. La comparació va ser entre el descens dels valors densitomètrics en un grup de dones que pren primer tamoxifè i seguidament inhibidor de l'aromatasa, i el descens densitomètric del grup que pren inhibidors de l'aromatasa durant tot el període. Cadascun dels dos grups comparats han fet tractament durant 5 anys. En el grup tractat primer amb tamoxifè i seguidament amb inhibidors de l'aromatasa, s'observa un descens més accelerat de la densitat mineral òssia dins dels primers dos anys de tractament. No obstant, al finalitzar els 5 anys de tractament el resultat de la densitometria en els dos grups no mostra diferències estadísticament significatives entre els dos grups. En aquest estudi també s'ha vist que la DMO disminueix més a la columna lumbar que en el coll de fèmur [107].

En l'estudi de Rodríguez i col·laboradors, totes les pacients prenen un suplement de calci i vitamina D. Per tant, es pot dir que la densitat òssia era més alta en el moment de fer la primera DXA [107].

- Hi ha varis estudis que analitzen quina és la situació basal de les dones afectades de càncer de mama que rebran tractament amb inhibidors de l'aromatasa. Un d'aquests estudis està liderat per Bouvard i un altre per Rodriguez-Sanz [109-110]. La finalitat d'ambdós estudis és descriure la situació basal d'aquest grup de dones, de cara a discernir quines són les seves mancances en relació a la prevenció de la pèrdua òssia. Aquests autors han trobat una associació entre l'aparició de fractures vertebrals i no vertebrals en les dones que tenen:
 - Més edat.
 - Nivells més baixos de vitamina D.
 - DMO més baixa.
 - IMC més elevat.
 - Antecedents de fractura anterior.

No s'ha trobat relació amb haver pres tamoxifè ni haver estat tractades amb quimioteràpia anteriorment a l'aparició de fractures [109-110].

- Un mateix estudi de Rodriguez-Sanz de la cohort B-ABLE va evaluar l'associació entre el gen CPY11A1 (Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1) i la variació dels resultats de la densitometria òssia. Les densitometries es van realitzar anualment fins a la finalització del tractament. A l'estudi es van excloure les dones amb l'aparició d'artefactes a la TAC lumbar o de la cadera, presència d'escoliosi i antecedents de cirurgia protèssica del coll del fèmur unilateral o bilateral [107]. Es va posar de manifest que varis polimorfismes del gen CYP11A1 s'han associat a una disminució de la DMO a nivell del coll del fèmur. En canvi, la disminució de la DMO no s'ha demostrat a nivell de la columna vertebral [107].

En un estudi s'ha descrit quina és la progressió de la DMO durant 3 anys, a la pràctica clínica habitual, en les dones que tenen càncer de mama i reben tractament amb inhibidors de l'aromatasa. La població estudiada ha estat les dones de la cohort B-ABLE. Aquest estudi ha estudiat la DMO en condicions reals de la pràctica clínica a l'àrea de Barcelona. S'ha observat que la pèrdua òssia està en relació als nivells de vitamina D (sobretot en el primer any). Per això, recomanen suplementar amb calci i vitamina D a totes les dones que rebran tractament amb inhibidors de l'aromatasa. La disminució de massa òssia als 3 anys de rebre inhibidors de l'aromatasa es major a la regió lumbar que al coll del fèmur [111-112].

Cal tenir en compte que l'os trabecular es més làbil que l'os cortical en resposta al tractament amb inhibidors de l'aromatasa [111-112].

Reginster, Brufsky, Eidtmann i Van Poznak junt amb els seus col·laboradors han estudiat i demostrat l'existència de la pèrdua òssia induïda pels inhibidors de l'aromatasa [113-116].

La relació entre els nivells sanguinis de vitamina D i la reducció de pèrdua òssia durant el primer any de tractament amb inhibidors de l'aromatasa ha estat observada per Nogués i Prieto-Alhambra amb els seus col·laboradors [93-112].

No obstant, la disminució observada és menor que l'observada en altres estudis, possiblement per la suplementació precoç amb calci i vitamina D a totes les dones que feien tractament amb inhibidors de l'aromatasa.

La figura 13 mostra els factors de risc de fractura osteoporòtica en dones amb càncer de mama.

Figura 13. Factors de risc de fractura osteoporòtica en dones amb càncer de mama.	
Factors de risc validats	Factors de risc no validats
Tractament amb inhibidors de l'aromatasa T-score inferior a - 1,5 Edat superior a 65 anys IMC inferior a 20 kg / m ² Història familiar de fractura de maluc Història anterior de fractura per fragilitat òssia Administració de glucocorticoides orals superior a 6 mesos Història de tabaquisme	Quimioteràpia Radioteràpia Pes corporal baix

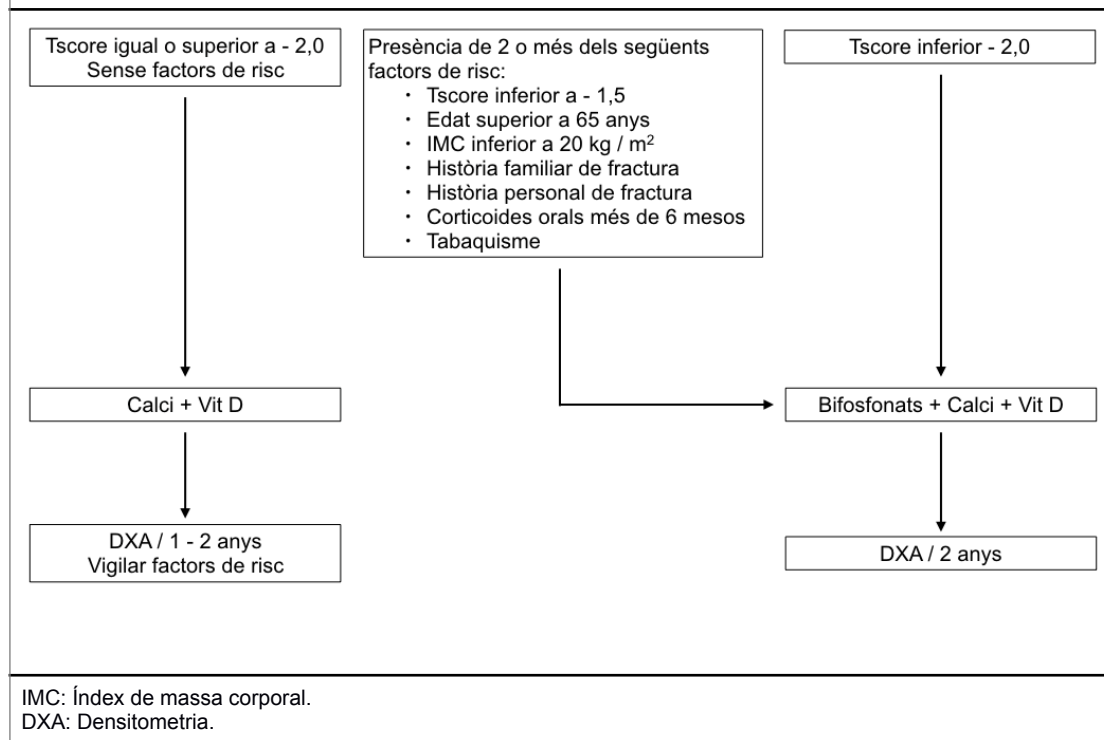
2.14. Recomanacions de tractament amb inhibidors de l'aromatasa en dones amb càncer de mama.

Hadji i col·laboradors van establir unes guies per la protecció de la pèrdua òssia en dones amb càncer de mama que rebran tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa [117].

La presència de T-score inferior a -2 sense o amb factors de risc en una dona amb càncer de mama i tractament amb inhibidors de l'aromatasa és indicatiu de tractament amb bifosfonats i suplementació amb calci i vitamina D. En canvi, una pacient amb càncer de mama, inhibidors de l'aromatasa però amb un T-score igual o superior a -2 sense factors de risc associats, només ha de fer suplementació amb calci i vitamina D.

En la figura 14 podem visualitzar les recomanacions per evitar la pèrdua òssia en dones amb càncer de mama que rebran tractament amb inhibidors de l'aromatasa [117].

Figura 14. Recomanacions per dones amb càncer de mama que han iniciat tractament amb inhibidors de l'aromatasa.

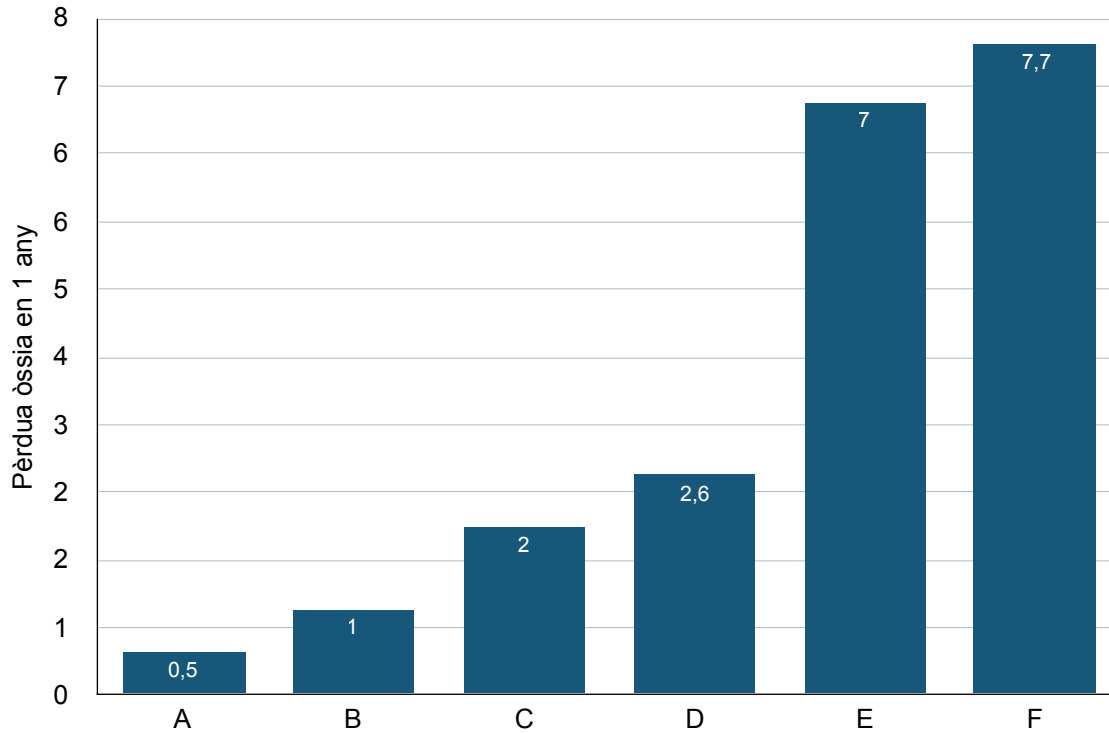


A la figura 15 es pot observar com el risc més alt de pèrdua de massa òssia es dona a les dones amb càncer de mama tractades amb inhibidors de l'aromatasa en una situació de premenopausa. Així mateix, es dona la mateixa situació de pèrdua òssia en les dones amb càncer de mama i menopausa precoç a causa del tractament amb quimioteràpia [118].

La figura 16 mostra com el resultat dels assajos clínics estableix una probabilitat més alta de fractura en les dones tractades amb inhibidors de l'aromatasa que no pas amb les tractades amb tamoxifè (A,B,C i E). En canvi, la probabilitat no és més alta si es compara inhibidors de l'aromatasa amb placebo (D) [102,119-123].

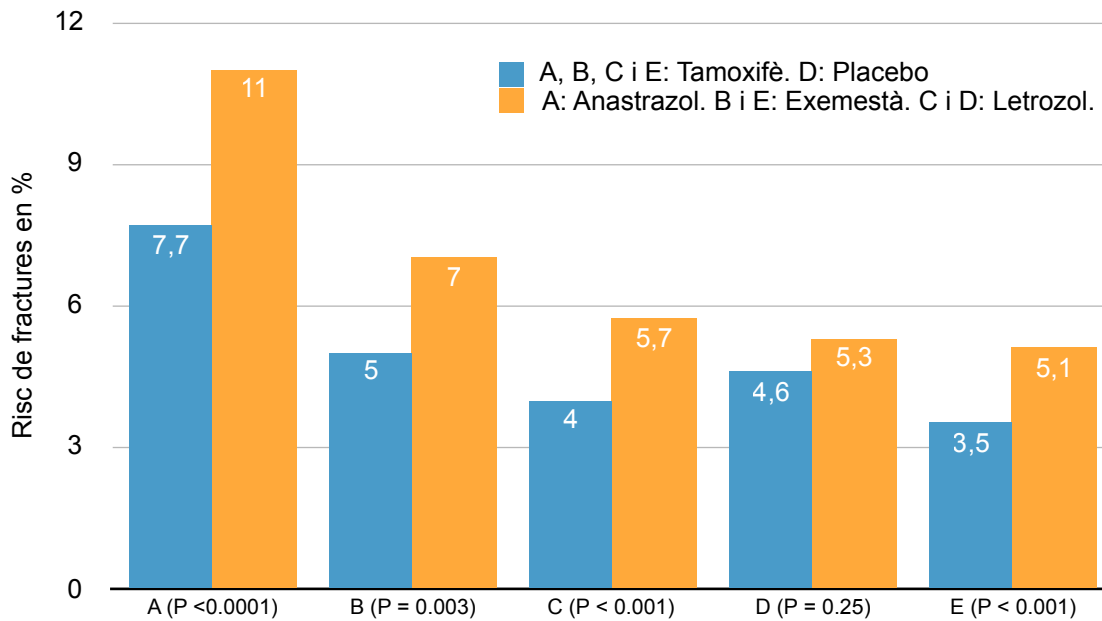
L'assaig clínic ATAC (versió 2010) mostra amb una diferència significativa (seguiment de pacients durant 10 anys) que es donen més fractures en el grup de dones tractades amb anastrozol que en el grup que reben tamoxifè mentre dura el tractament.

Figura 15. Pèrdua de massa òssia normal i en càncer de mama.



- A: Població normal (homes).
- B: Dones majors de 55 anys (postmenopausa).
- C: Dones menors de 55 anys (menopausa).
- D: Dones postmenopàusiques i càncer de mama amb IA.
- E: Dones premenopàusiques i càncer de mama amb IA + agonistes de la GnRH.
- F: Dones amb càncer de mama amb menopausa precoç per quimioteràpia.

Figura 16. Inhibidors de l'aromatasa i risc de fractura.



- A: N 6186 (68 mesos) Estudi ATAC (versió 2005).
- B: N 4724 (58 mesos) Estudi IES
- C: N 8010 (26 mesos) Estudi BIG 1-98
- D: N 5187 (30 mesos) Estudi MA.17
- E: N 9670 (60 mesos) Estudi TEAM

Un cop finalitzat el tractament s'igualen la probabilitat de fractura. No obstant, tot i que el nombre total de fractures s'igualen, apareix un nombre semblant de fractures de coll de fèmur però més fractures vertebrals en el grup tractat amb anastrozol [124].

Servitja i col·laboradors han estudiat 687 dones amb càncer de mama junt amb alta prevalença de dèficit de vitamina D (88% tenen nivells < 30 ngrams / ml). Nivells de vitamina D > 40 ng / ml protegeixen de les artràlgies que provoquen els inhibidors de l'aromatasa. Les artràlgies per inhibidors de l'aromatasa estan determinades genèticament: un gen determina els nivells d'estrògens i vitamina D. Aquests autors recomanen fer una supervisió musculoesquelètica de forma periòdica per tal de minimitzar les artràlgies [125].

En un altre estudi, Servitja i col·laboradors descriuen la DMO, qualitat de vida, presència d'artràlgies, indicadors de recanvi ossi i prevalença de fractura. Aquests autors conclouen que la disminució de la massa òssia, la prevalença de fractura i el dèficit de vitamina D són elevats en dones candidates a prendre inhibidors de l'aromatasa [126].

En una revisió realitzada per J Body, es mostra que les dones diagnosticades de càncer de mama (sense metàstasi òssia) tenen una prevalença de fractura òssia més elevada (en un estudi de cas - controls) que les dones de la mateixa edat però sense càncer [127].

L'estudi WHI (Women's Health Initiative Observational Study) també compara la ràtio de fractures entre dones diagnosticades i no diagnosticades de càncer de mama. La població estudiada està estandaritzada per edat, pes i àrea geogràfica. La ràtio és més elevada en dones amb càncer: 68 fractures per 10.000 dones /any. Aquest risc és significatiu independentment de l'edat < 55 i > 55 anys. Tant el tamoxifè com els inhibidors de l'aromatasa augmenten el temps lliure de malaltia, però els inhibidors de l'aromatasa fan una ràpida pèrdua de DMO, que és recuperable al deixar el tractament [128].

Un primer assaig clínic important, ATAC, va demostrar que l'efecte antiestrogènic dels inhibidors de l'aromatasa és útil per a tractar dones amb càncer de mama. Els resultats han estat favorables a l'anastrozol respecte al tamoxifè o a la combinació de tamoxifè i anastrozol. Han estat resultats significatius pel que fa a la supervivència favorables al grup d'anastrozol:

mostren un augment del temps lliure de malaltia, augment del temps d'aparició d'una recaiguda i també es va reduir l'aparició de metàstasi a distància [102].

El risc de fractures amb l'anastrazol és major que amb tamoxifè ($p < 0,0001$) mentre dura el tractament. No obstant, l'efecte sobre les fractures s'igualava al tamoxifè en el període post-tractament ($p=0,9$) [102].

L'anastrazol és millor tolerat i presenta menys risc de càncer d'úter i d'aparició de tromboembolismes. Els millors resultats de tractament amb anastrazol respecte al tamoxifè es mostren en dones amb receptors hormonals positius.⁶⁵

L'estudi de Goss i col·laboradors (MA.17) s'ha basat en dones que han rebut tamoxifè durant 5 anys. Es van aleatoritzar a letrozol o placebo. Els autors, van concloure que el letrozol millora el temps de supervivència un 93% versus 87% ($p < 0,0001$) i redueix l'aparició de càncer contralateral [123].

L'estudi IES (Intergroup Exemestà Study) es va basar en dones que havien pres tamoxifè durant 2 - 3 anys i es van aleatoritzar a tamoxifè o exemestà fins a complir 5 anys. L'efecte és a favor del exemestà en temps lliure de malaltia i reducció de càncer contralateral. L'exemestà manté la seva eficàcia després del tractament amb inhibidors de l'aromatasa a causa de que la seva inhibició de l'aromatasa és irreversible [121].

Les diferents societats científiques recomanen l'ús dels inhibidors de l'aromatasa en el tractament adjuvant del càncer de mama en dones amb receptors hormonals positius. L'inici del tractament amb inhibidors de l'aromatasa és a les 6 setmanes de la cirurgia o després d'un mes d'haver acabat la quimioteràpia.

La Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO) recomana tractar les dones afectades de càncer de mama amb receptors estrogènics positius durant 5 anys amb inhibidors de l'aromatasa o durant 2 - 3 anys després del tractament amb tamoxifè. Aquesta última opció es recomana a les dones pre o perimenopàusiques [129-130].

Goss, del Massachusetts General Hospital Cancer Center (Boston), ha publicat un estudi que apunta cap a la recomanació de tractament durant 10 anys. Els resultats apunten que la supervivència lliure de malaltia millora i disminueix el càncer contralateral de forma significativa enfront de placebo.

El benefici dels inhibidors de l'aromatasa és més elevat duant els primers cinc anys de tractament. A la taula 1 es poden visualitzar els efectes adversos del letrozol que s'han posat de manifest durant el període de tractament [131].

TAULA 1. Efectes adversos del letrozol durant el tractament.			
Efectes adversos observats durant el tractament	Letrozol (N: 959)	Placebo (N:954)	p-valor
	nombre (%)		
Edema	158 (16%)	136 (14%)	0,19
Hipertensió	157 (16%)	145 (15%)	0,48
Sufocacions	360 (38%)	354 (37%)	0,84
Fatiga	346 (36%)	355 (37%)	0,61
Constipació	117 (12%)	140 (15%)	0,10
Diarrea	105 (11%)	81 (8%)	0,07
Artritis	317 (33%)	288 (30%)	0,18
Dislipèmia	203 (21%)	184 (19%)	0,31
Mareig	145 (15%)	139 (15%)	0,74
Cefalea	151 (16%)	138 (14%)	0,43
Insomni	269 (28%)	243 (25%)	0,20
Dolor articular	513 (53%)	475 (50%)	0,10
Dolor muscular	268 (28%)	240 (25%)	0,31
Dolor òssi	174 (18%)	133 (14%)	0,01
Dispnea	148 (15%)	165 (17%)	0,27
Sequetat vaginal	102 (11%)	96 (10%)	0,68
Elevació de fosfatases alcalines	111/928 (12%)	78/916 (9%)	0,01
Elevació d'aspartat aminotransferasa	133/928 (14%)	131/915 (14%)	0,92
Elevació alanina aminotransferasa	97/909 (11%)	128/894 (14%)	0,02
Fractures òssies en general	133 (14%)	88 (9%)	0,001
Fractura espinal	17 (2%)	9 (1%)	0,12
Fractura de canell	27 (3%)	16 (2%)	0,09
Fractura de pelvis	1 (< 1%)	7 (1%)	0,08
Fractura de maluc	7 (1%)	6 (1%)	0,79
Fractura de fèmur	9 (1%)	4 (< 1%)	0,17
Fractura de tibia	5 (1%)	4 (< 1%)	0,74
Fractura de turmell	19 (2%)	11 (1%)	0,14
Altres fractures	68 (7%)	48 (5%)	0,06
Aparició d'osteoporosi	109 (11%)	54 (6%)	< 0,001
Efectes adversos cardiovasculars	116 (12%)	98 (10%)	0,21

L'efecte advers més freqüentment observat durant el tractament ha estat el dolor articular (53%) seguit de les sufocacions (38%) i la fatiga (38%). L'aparició de fractura de maluc ha estat d'1% i l'aparició d'osteoporosi d'un 11% [131]. És significativa l'aparició d'osteoporosi comparat amb placebo ($P < 0,001$) [131].

Un cop finalitzat el tractament, excepte 5 casos de fractura de maluc, no es troben diferències entre el fàrmac i placebo [131].

La taula 2 mostra els efectes adversos del letrozol observats després del tractament.

Taula 2. Efectes adversos del letrozol després del tractament.			
Efectes adversos observats després del tractament	Letrozol (N: 959)	Placebo (N:954)	Valor P
Sufocacions	25 (3%)	17 (2%)	0,22
Dolor articular	22 (2%)	24 (3%)	0,75
Hipertensió	8(1%)	4 (< 1%)	0,25
Arítmia cardíaca	6 (1%)	3 (< 1%)	0,32
Fractures òssies en general	54 (6%)	57 (6%)	0,75
Fractura espinal	13 (1%)	9 (1%)	0,40
Fractura de canell	4 (< 1%)	4 (< 1%)	1
Fractura de pelvis	3 (< 1%)	4 (< 1%)	0,70
Fractura de maluc	5 (1%)	0	0,07
Fractura de fèmur	2 (< 1%)	7 (1%)	0,09
Fractura de tibia	3 (< 1%)	2 (1%)	0,65
Fractura de turmell	3 (< 1%)	6 (1%)	0,31
Altres fractures	32 (3%)	31 (3,2%)	0,92
Aparició d'osteoporosi	20 (2%)	11 (1,2%)	0,11

2.15. Maneig de la pèrdua òssia per inhibidors de l'aromatasa.

Els fàrmacs inhibidors de l'aromatasa (anastrozol, letrozol i exemestà) inhibeixen la conversió perifèrica d'andrògens a estrògens. Aquest fet condiciona una disminució dels nivells d'estrògens per sota del que és normal en les dones menopàusiques i accelera la pèrdua de la massa òssia. La pèrdua de massa òssia produeix un efecte multiplicador del risc de fractures en les dones

menopàusiques.

En dones amb càncer de mama s'ha observat un increment de la resorció i una acceleració del recanvi ossi a les biòpsies de teixit ossi no metastàtic [132]. Aquesta observació pot ser mediada per una secreció sistèmica d'hormona paratiroide (PTHrP) o Parathyroid Hormone-related Protein que es veu expressada en el teixit mamari cancerós [133-134].

Adicionalment a l'expressió de la PTHrP, tant la quimioteràpia com la pròpia menopausa induïda per la quimioteràpia augmenten el risc d'osteoporosi [135-136]. La prevenció de la pèrdua òssia amb fàrmacs antiosteoporòtics està acceptada, amb bifosfonats, denosumab o zoledrònic.

Els bifosfonats (risedronat o alendronat) controlen la DMO a la columna però tenen un efecte restringit al coll del fèmur. L'assaig clínic SABRE mostra un efecte positiu al coll de fèmur, en canvi l'efecte és dèbil a l'estudi MA.27B [116-137]. Les discrepàncies entre els dos pel que fa al coll de fèmur pot ser perquè l'efecte dels bifosfonats sobre el fèmur és més durador.

Determinats autors, Aapro i Coleman, conclouen que les dones amb metàstasi òssia per càncer de mama es beneficien d'un tractament amb bifosfonats i que aquest tractament resulta des del punt de vista cost-efectiu realment beneficiós [138].

Comparat amb risedronat, l'àcid zoledrònic endovenós cada 6 mesos és més efectiu per prevenir la pèrdua òssia i incrementa el temps lliure de malaltia osteoporòtica en dones amb càncer de mama [108,113,117,120,139,140].

Determinats autors recomanen iniciar l'àcid zoledrònic just al començament del tractament amb els inhibidors de l'aromatasa i continuar el tractament mentre duri l'administració dels inhibidors de l'aromatasa [108,114,141].

Nogués i col·laboradors han mesurat els nivells basals de vitamina D a totes les dones que rebran tractament amb inhibidors de l'aromatasa. Els citats autors troben que la majoria de dones entre un 63% - 85% i que poden arribar fins a un 95% segons l'estació de l'any en que es fa la mesura, tenen un dèficit de vitamina D (< 30 ng/ml abans d'iniciar el tractament amb inhibidors de l'aromatasa). Nogués i col·laboradors recomanen tractar amb 16000 UI de vitamina D via oral cada 2 setmanes a les dones que tenen un dèficit inicialment de vitamina D.

A les pacients que han de rebre tractament amb inhibidors de l'aromatasa, Nogués i col·laboradors recomanen suplementar amb calci i vitamina D (1000 mg/800UI) cada 24 hores [142].

La necessitat del seguiment ha estat útil per establir quins indicadors orienten a la necessitat d'un tractament preventiu per l'osteoporosi [143,144]. Per tal de prevenir i tractar la pèrdua de la massa òssia en les pacients que fan un tractament amb inhibidors de l'aromatasa, s'han elaborat una sèrie de recomanacions:

- La majoria de grups de professionals recomanen practicar una DXA a totes les pacients abans d'iniciar el tractament amb inhibidors de l'aromatasa per tal d'adequar els suplementes de Calci i Vitamina D [127,145,146].
- L'equip de Belgian Bone Club va establir unes recomanacions de l'ús de bifosfonats en pacients que prenen inhibidors de l'aromatasa amb T-score entre -1 i -2,5 [127].
- Hi ha coincidència entre tots els grups en començar el tractament amb bifosfonats simultàniament amb l'inici dels inhibidors de l'aromatasa si el T-score és inferior a -2 o hi ha una història de fractura antiga per fragilitat.
- El UK Expert Group recomana bifosfonats a les dones tractades amb inhibidors de l'aromatasa que tinguin més de 75 anys i més d'un factor de risc per a patir una fractura amb independència de la DMO [145].
- En dones joves i les que tenen osteopènia es recomana iniciar tractament amb bifosfonats si el valor T-score és inferior a -2.
- En dones joves amb un T-score inferior a -1 i amb supressió ovàrica es recomana iniciar tractament amb bifosfonats.
- A les pacients que no han iniciat un tractament amb bifosfonats es recomana seguiment anual de la massa òssia mitjançant una DXA. En aquests casos el denosumab és una alternativa.
- La teriparatida és un fàrmac que no es recomana a les dones amb càncer de mama amb radioteràpia prèvia a causa del risc d'aparició d'un osteosarcoma.

En altres estudis en dones que van rebre tractament amb inhibidors de l'aromatasa i que no havien rebut suplementes de calci i vitamina D, la pèrdua de DMO era més marcada a la columna i al coll de fèmur. Per aquest motiu, aquest autors recomanen l'administració de suplementes de calci i vitamina D en les pacients que han de rebre tractament amb inhibidors de l'aromatasa [112,147-149].

Rizzoli i col·laboradors han fet unes recomanacions que consisteixen en el tractament que han de rebre les dones per prevenir els efectes negatius sobre l'os que produeixen els inhibidors de l'aromatasa. El tractament que recomanen depèn del grau d'osteopènia i dels factors de risc clínics d'osteoporosi a l'inici del tractament amb inhibidors de l'aromatasa [150]. El tractament preventiu el recomanen com a mínim uns 2 anys o durant els 5 anys de durada del tractament amb inhibidors de l'aromatasa. Els autors també recomanen monitoritzar el tractament amb la realització d'una DXA cada 2 anys [150]. El tractament preventiu consisteix en àcid zoledrònic, denosumab o bifosfonats afegit a suplementes de calci i vitamina D en els següents casos:

- T-score inferior a -2,5.
- T-score entre -1,5 i -2,5 junt a la presència d'un dels següents factors de risc:
 - Edat superior a 65 anys.
 - IMC inferior a 20 Kg / m².
 - Història familiar de fractura de fèmur.
 - Història personal de fractura osteoporòtica.
 - Teràpia amb glucocorticoides de més de 6 mesos.
 - Fumador.
 - Premenopausa amb tractament amb tamoxifè o inhibidors de l'aromatasa i un T-score inferior a -1 i la presència d'una fractura osteoporòtica.

Hadji i col·laboradors han establert unes normes per evitar l'aparició de fractura osteoporòtica en les dones amb càncer de mama tractades amb inhibidors de l'aromatasa [151]. Si examinem l'algoritme de l'OMS del 2008 "Herramienta

para la evaluación del riesgo de fractura”, veiem que inclou els factors de risc però no inclou el tractament amb inhibidors de l'aromatasa. Aquest autors recomanen:

- T-score inferior a -2: administrar bifosfonats.
- T-score entre -1,5 i -2 més la presència de 2 factors de risc clínics: administrar bifosfonats.
- T-score superior a -2 i sense factors de risc: control i seguiment de la DMO.

Les dones que prenen bifosfonats tenen “protecció” contra la pèrdua òssia que condiciona els inhibidors de l'aromatasa. Els bifosfonats es prescriuen en dones que rebran inhibidors de l'aromatasa i tenen osteoporosi en el moment inicial. Aquestes dones mantenen nivells bons de DMO però tenen més risc de fractures [109]. La moderada pèrdua òssia que es descriu en aquest estudi pot ser degut al poc temps de seguiment (només 3 anys), quan els tractaments amb inhibidors de l'aromatasa es prescriuen per una durada de 5 anys. Potser al cap de 5 anys sí que es podria observar una pèrdua òssia més significativa. Si amb tractament amb bifosfonats empitjora la DMO cal canviar a àcid zoledrònic cada 6 mesos durant 5 anys.

Hadji i col·laboradors citen que no es coneix si l'efecte histològic dels inhibidors de l'aromatasa sobre l'estructura òssia es recupera totalment en acabar el tractament [151].

3. HIPÓTESI DE TREBALL.

Les dones amb càncer de mama que són sotmeses a un tractament adjuvant per la seva malaltia amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa tendeixen a disminuir la seva densitat mineral òssia i a incrementar el seu risc de patir fractures osteoporòtiques.

4. OBJECTIUS.

4.1. Objectius Principals.

1. Conèixer la variació de la densitat mineral òssia entre l'inici i el final del tractament amb fèrmacs inhibidors de l'aromatasa en les dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX.
2. Conèixer la incidència de fractures per fragilitat òssia als 5 anys en dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

4.2. Objectius Secundaris.

1. Descriure les característiques de les dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX que prenen inhibidors de l'aromatasa.
2. Descriure els factors de risc de fragilitat òssia en les dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX que prenen fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.
3. Analitzar l'evolució de la densitometria òssia en funció dels anys de tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.
4. Analitzar la capacitat predictiva de l'índex FRAX en les dones amb càncer de mama que prenen fàrmacs inhibidors de l'aromatasa incloses en la cohort FRIDEX.
5. Analitzar la capacitat discriminativa de l'eina FRAX per predir fractures per fragilitat en les dones amb càncer de mama que prenen fàrmacs inhibidors de l'aromatasa incloses en la cohort FRIDEX.
6. Comparar els resultats de la densitometria entre les dones que prenen tamoxifè i les que prenen fàrmacs inhibidors de l'aromatasa de la cohort FRIDEX.

5. MATERIAL I MÈTODES.

5.1. Disseny.

Estudi de cohorts prospectiu.

5.2. Àmbit de l'estudi.

L'àmbit de l'estudi és el territori d'influència de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, adscrit a la Universitat Autònoma de Barcelona.

5.3. Subjectes de l'estudi.

La població de l'estudi està formada per les dones d'edat igual o superior a 18 anys diagnosticades de càncer de mama que es deriven des de l'atenció primària o altres especialistes per a la realització d'una densitometria òssia a la Unitat de densitometries del Servei de Medicina Nuclear de l' Hospital Vall d'Hebron.

Aquestes dones pertanyen a una cohort més gran que és la cohort FRIDEX. La determinació densitomètrica pot ser la primera o bé una segona exploració per fer un seguiment.

5.4. Criteris d'inclusió.

- Dones de la cohort FRIDEX de 18 o més anys diagnosticades de càncer de mama.
- Una o més determinacions de densitometria òssia.
- Tractament amb fàrmacs inhibidors de l'enzim aromatasa dins del període d'estudi: 01/01/2007 - 31/12/2012.

5.5. Criteris d'exclusió.

- No patir neoplàsia de mama.
- Abandonament del tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.
- No disposar de dades registrades.
- Negació a donar el consentiment per participar.

5.6. Període de l'estudi.

- El període d'inclusió és el comprès entre l'1 de gener del 2007 i el 31 de desembre del 2012.
- El període de seguiment és el comprès entre l'1 de gener del 2007 i el 31 d'octubre del 2013.

5.7. Procediment.

Les dones amb càncer de mama i que estan en tractament o es preveu que rebran tractament amb inhibidors de l'aromatasa són citades per a practicar una densitometria. Abans de practicar la densitometria es sol·licita el consentiment informat verbal que autoritza a ser incloses en l'estudi. En el moment de fer l'exploració densitomètrica es determina el pes i la talla.

Es passa una enquesta sobre les següents variables:

- Edat.
- Antecedents personals de fractura osteoporòtica.
- Història familiar de fractura de maluc en algun dels progenitors.
- Hàbits tòxics com el consum de tabac i ingesta d'alcohol.
- Edat menarquia.
- Paritat.
- Lactància materna: mesos de durada.
- Anexectomia, el que pot determinar una menopausa precoç.
- Edat menopausa: és una dada útil ja que permet conèixer les dones que han entrat en la menopausa de forma prematura (abans del 45 anys).
- Hàbits alimentaris per calcular la ingesta de calci diari amb la dieta.
- Exercici físic: es va considerar exercici físic el caminar 30 minuts cada dia. Es va classificar segons el grau d'intensitat:
 - Cap dia d'exercici a la setmana: sedentarisme.
 - Un dia d'exercici a la setmana.
 - 5 dies d'exercici: exercici físic regular.
- Tractaments farmacològics actuals o previs per determinar la ingesta de fàrmacs osteopenitzants, antiosteoporòtics i fàrmacs inhibidors de l'enzim aromatasa (especificant el tipus d'inhibidor). Posteriorment es recull la data d'inici i data de fi per calcular el temps de presa del fàrmac.

- Es recullen les dades sobre les fractures per fragilitat sofertes abans del període d'estudi.

Es recullen els valors de la densitometria òssia, expresats en g/cm² i en T-score, de les 3 regions estàndard aconsellades per la International Society for Clinical Densitometry (ISCD 2007). També els resultats de la densitometria òssia de seguiment.

Posteriorment es recullen les dades de les fractures per fragilitat que es produeixen durant el període de seguiment: data de la fractura i localització anatòmica de les fractures considerades principals per l'eina FRAX que són: maluc, vertebral, húmer proximal i epífisi distal del radi. Es fa una comprovació en els registres electrònics de l'Estació Clínica d'Atenció Primària (ECAP).

Un cop recollides les dades antropomètriques i els factors de risc, es calcula el risc als 10 anys de fractura principal i de maluc mitjançant l'eina FRAX. Per a realitzar aquest càlcul s'utilitzen dades basals, les del moment de la inclusió en la cohort i prèviament a l'inici del tractament amb els fàrmacs inhibidors de l'enzim de l'aromatasa.

5.8. Compromís ètic.

El protocol es basa en el seguiment de dones incloses en la cohort FRIDEX. En el moment de constituir-se la cohort es va obtenir l'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona. Es segueixen les seves instruccions per el consentiment informat verbal de les persones que ingressen en aquesta cohort: <http://www.ir.vhebron.net/easyweb.irvh/ComitesEtics/CEICpresentacio/tabid/931/Default.aspx>.

S'han seguit les recomanacions de la Guia de Bones Pràctiques de Recerca de l'IDIAP Jordi Gol de 2010, així com els procediments del protocol de recerca, la Declaració d'Hèlsinki amb les seves actualitzacions i els requisits regulatoris legals aplicables en aquests tipus d'estudi, entre ells la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal.

L'estudi segueix les directrius STROBE per estudis de cohorts.

5.9. Plà d'anàlisi.

Les característiques de la població s'han descrit amb un anàlisi descriptiu univariant.

Les variables quantitatives recollides en aquest estudi es descriuran mitjançant la mitjana com a mesura de tendència central (mediana en el cas de les no normals) i la desviació estàndard com a mesura de dispersió (els quartils en el cas de les no normals).

En el cas de les variables qualitatives es descriuen mitjançant la freqüència absoluta i el percentatge corresponent.

Els tests utilitzats per a comparació de variables han estat la T-Student per comparar variables quantitatives normals, la U de Mann-Whitney per a comparació de variables quantitatives no normals. En el cas de tractar-se de dues variables qualitatives, la comparació s'estudiarà mitjançant una prova Chi-quadrat o una prova exacta de Fisher, depenent de les freqüències esperades. Quan l'associació sigui significativa ($p < 0,05$) es calcularà el risc relatiu amb el seu interval de confiança amb el paquet estadístic SPSS versió 17.

S'ha utilitzat l'anàlisi de la covariància per comparar el valor final del T-score (columna, coll de fèmur i fèmur total) entre els grups d'estudi, primer ajustant pel valor basal del T-score i a continuació pel valor basal del T-score, l'edat, l'IMC i els antecedents de fractura. S'ha utilitzat el paquet estadístic R versió 3.4.0 per a Windows.

Tots els intervals es realitzen amb una confiança del 95% i totes les hipòtesis per a provar l'associació de les variables es realitzen amb un risc alfa del 5%.

La capacitat discriminativa de l'eina FRAX per identificar persones amb elevat risc de fractura als 10 anys es calcula utilitzant l'Àrea Sota la Corba (AUC) de la Característica Operativa Relativa (ROC).

La capacitat predictiva es mostra comparant el risc estimat de fractures amb l'aparició real de fractures després de 10 anys de seguiment.

6. RESULTATS.

La descripció dels resultats estan desglossats en cinc apartats:

- Descripció de la població.
- Inhibidors de l'aromatasa.
- Densitometries.
- Fractura osteoporòtica.
- FRAX.

6.1. Descripció de la població.

La població inclosa en l'estudi són totes les dones afectades de càncer de mama a les quals es prescriu tractament amb fàrmacs inhibidors de l'enzim aromatasa i que són derivades per realitzar una densitometria òssia. Aquestes dones formen part d'una cohort més gran, que és la cohort FRIDEX.

El nombre total de dones amb aquestes característiques incloses a la cohort entre l'1 de gener 2007 i el 31 de desembre del 2012 són 663. El seguiment es fa des de la seva inclusió a la cohort FRIDEX (és una cohort dinàmica), és a dir, des del moment de realitzar-se la primera densitometria òssia, fins el 31 d'Octubre del 2013.

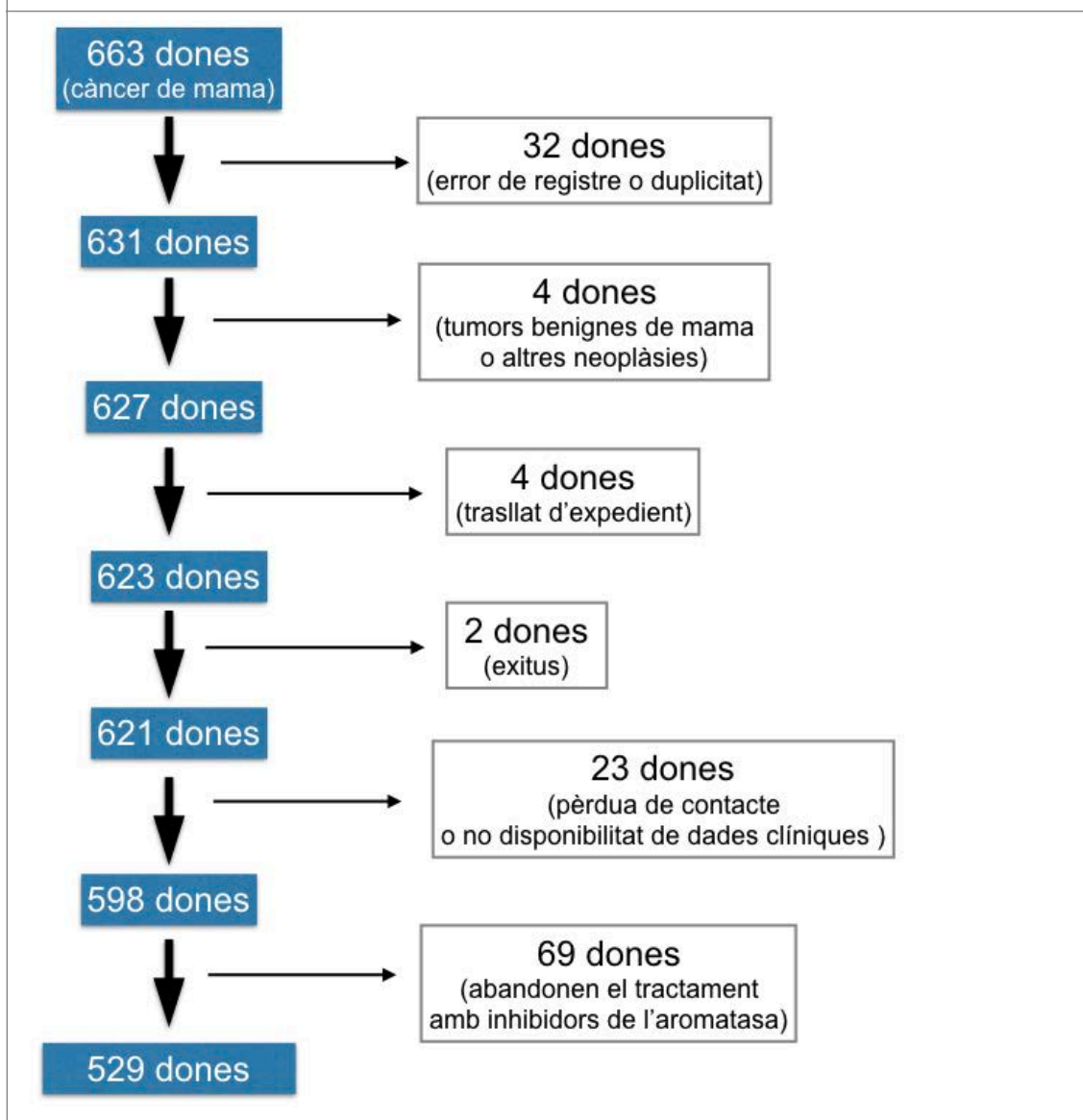
Com es pot observar a la figura 17, al llarg de l'estudi es produeixen una sèrie de pèrdues que en total representen unes 134 dones. Aquestes 134 dones no entren en l'estudi perquè no es pot fer el seguiment. Aquestes pèrdues suposen el 20,21% del total dels registres inicials.

Els motius pels quals no es pot fer seguiment de les dones són:

- En 32 casos, per error o duplicitats dels registres (4,58%).
- En 4 casos les dones no estan afectades de neoplàsia de mama (0,57%): presenten altres tipus de neoplàsies o afectacions benignes de la mama.
- En 4 casos s'ha produït un trasllat d'expedient (0,57%) i 2 dones han estat exitus en el període inicial de l'estudi (0,29%).
- En 23 casos s'ha donat una pèrdua del contacte amb la pacient, no hi ha possibilitat de disposar de dades clíniques (3,29%).
- En els sis primers mesos des de la inclusió a l'estudi, un total de 69 dones van abandonar el tractament amb inhibidors de l'aromatasa (del total de

598 que van començar el tractament). Aquest abandó suposa un 11,53% de les dones que havien iniciat el tractament. Els principals motius pels que van abandonar el tractament van ser per l'aparició d'efectes secundaris o per intolerància. D'aquesta manera han quedat 529 dones amb la indicació de tractament amb inhibidors de l'aromatasa que mantenen el tractament.

Figura 17. Seqüència de selecció de les dones estudiades amb càncer de mama i fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.



Per a la descripció de la població s'han descrit els següents apartats en la població de 529 dones, la població real que ha fet el tractament complet amb inhibidors de l'aromatasa.

- Dades demogràfiques.
- Variables més rellevants sobre els factors de risc per fractura.
- Distribució segons el resultat de la densitometria òssia.

6.1.1. Descripció de la població de l'estudi.

El total de dones estudiades són 529.

L'edat mitjana de les dones de la població és de 64,07 anys (DS: 11,31), estant situada la mediana als 63 anys. Un 25% de les dones tenen menys de 54 anys d'edat i un 25% tenen més de 72 anys. La persona més jove que ha entrat a l'estudi té 31 anys i la més gran 89 anys. El seu pes, de mitjana és de 67,6 Kg (DS: 12,5) i l'índex de massa corporal és de 28,4 kg/m² (DS: 5,24). Les dones que presenten un índex de massa corporal inferior a 20 kg/m² són 12, el que representa un 2,3% d'aquesta població. En 48 casos (9,07%), les dones són fumadores i 4 dones (0,75%) presenten un consum excessiu d'alcohol.

Les variables que fan referència a la història ginecològica són:

- Edat mitjana de la menarquia: és de 12,9 anys (DS: 1,7).
- Nombre de gestacions: la mitjana és de 1,87 (DS: 1,59).
- Temps de lactància materna: el temps ha estat de 6,21 mesos (DS: 11).
- L'edat de la menopausa és als 48,6 anys (DS: 5,13). Les dones en que s'ha observat una menopausa de forma prematura (abans dels 45 anys) han estat 74 (13,98%).

Pel que fa als hàbits alimentaris, la mitjana d'ingesta diària de calci amb la dieta que refereixen les dones al respondre el qüestionari ha estat de 740 grams (DS: 244). Respecte a l'activitat física, 463 dones (87,5%) refereixen practicar algun tipus d'activitat física. S'ha considerat com a una activitat física mínima la realització d'esport o caminar com a mínim un dia a la setmana. Les dones que han practicat esport de forma habitual (5 dies a la setmana) han estat 260 (49,1%). Pel que fa als antecedents familiars de fractura de maluc en els progenitors hi són en 23 dones (4,4%) i 26 dones (4,91%) presenten fractures

antigues en el moment d'iniciar-se l'estudi. La densitometria òssia mostra valors de:

- Normalitat: 131 dones (24,8%).
- Osteopènia: 310 dones (58,6%).
- Osteoporosi: 88 dones (16,6%).

La taula 3 mostra les característiques de les 529 dones de l'estudi.

Taula 3. Descripció de la població de l'estudi i densitometria inicial.		
Variabls		
Dones	529 (100%)	n (%)
Edat	64,07 (11,31)	Mitjana (DS)
Pes (Kg)	67,6 (12,5)	Mitjana (DS)
Alçada (cm)	155 (7,01)	Mitjana (DS)
IMC (kg / m ²)	28,4 (5,24)	Mitjana (DS)
IMC < 20	12 (2,3%)	n (%)
Fumadores	48 (9,07%)	n (%)
Alcohol > 3 unitats per dia	4 (0,75%)	n (%)
Antecedents personals de fractura	26 (4,91%)	n (%)
Antecedents familiars de fractura cadera	23 (4,4%)	n (%)
Lactància materna (mesos)	6,21 (11)	Mitjana (DS)
Edat menarquia	12,9 (1,7)	Mitjana (DS)
Nombre de gestacions	1,87 (1,59)	Mitjana (DS)
Edat menopausa	48,6 (5,13)	Mitjana (DS)
Menopausa prematura (< 45 anys)	74 (13,98%)	n (%)
Ingesta mitjana de calci en g / dia	740 (244)	Mitjana (DS)
Grau d'activitat física: 0 dies / setmana	46 (8,9%)	n (%)
Grau d'activitat física: 1 dia / setmana	260 (49,1)	n (%)
Grau d'activitat física: 5 dies / setmana	223 (42,2%)	n (%)
DXA: normal	131 (24,8%)	n (%)
DXA: osteopènia	310 (58,6%)	n (%)
DXA: osteoporosi	88 (16,6%)	n (%)
IMC: Índex de massa corporal. DXA: Densitometria òssia. DS: Desviació estàndard.		

6.1.2. Fractures prevalents a l'inic del tractament amb IA.

La presència d'una fractura prèvia o fractura ja present abans d'incorporar-se a l'estudi es dona en 26 dones. Aquestes dones presenten 34 fractures:

- 27 fractures principals:
 - 5 fractures de maluc.
 - 7 fractures d'avantbraç.
 - 10 fractures vertebrals.
 - 5 fractures d'húmer.
- 7 fractures en altres localitzacions.

6.1.3. Fàrmacs concomitants.

La taula 4 mostra la medicació concomitant. Els fàrmacs que majoritàriament s'associen a preservar l'os i que han pres les pacients han estat els següents:

- Antiosteoporòtics: 159 dones (30,1%).
- Suplements de calci i vitamina D: 351 dones (66,4%).

El fàrmacs que poden empitjorar l'os i que les pacients han pres durant el període de seguiment de l'estudi són els següents:

- Inhibidors de la bomba de protons: 188 dones (35,5%).
- Glucocorticoides orals: 12 dones (2,3%).
- Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina: 84 dones (15,9%).
- Hormones tiroïdals: 32 casos (6,0%).

Taula 4. Medicació concomitant. N:529	
Medicament	n (%)
Antiosteoporòtics	159 (30,1)
Calci més vitamina D	351 (66,4)
Tamoxifè	112 (21,2)
Inhibidors de la bomba de protons	188 (35,5)
Glucocorticoides	12 (3,3)
Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina	84 (15,9)
Hormones tiroïdals	32 (6,0)

Un total de 112 dones han pres tamoxifè com a tractament inicial del càncer de mama i tot seguit han continuat el tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

El temps mitjà de seguiment de les dones ha estat de: 4,5 anys.

6.2. Inhibidors de l'aromatasa.

El tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa és seguit per 529 dones.

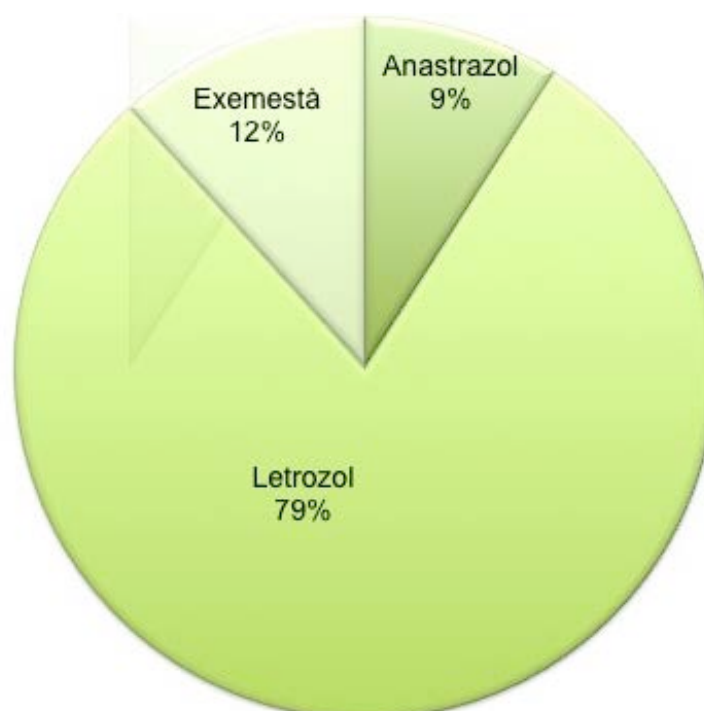
El temps mitjà de tractament amb inhibidors de l'aromatasa ha estat de 31,3 mesos (DS:10).

Els fàrmacs inhibidors de l'aromatasa que prenen les dones de l'estudi es distribueixen segons el tipus d'inhibidor:

- Anastrozol: 48 dones (9,07%).
- Letrozol: 419 dones (79,20%).
- Exemestà: 62 dones (11,72%).

En la figura 18 podem observar de forma gràfica la distribució del tractament amb inhibidors de l'aromatasa en les 529 dones que entren a l'estudi.

Figura 18. Tipus d'inhibidor de l'aromatasa.



Deixant a part els efectes principals com l'osteoporosi i la predisposició a una cardiopatia, hi ha efectes secundaris com el dolor articular intens i el dolor muscular que poden induir a determinades pacients a abandonar el tractament degut a la seva intensitat, concretament 69, el que suposa un 11,3%.

A la taula 5 podem veure la distribució del tractament amb inhibidors de l'aromatasa segons el tipus d'inhibidor de l'aromatasa.

Taula 5. Distribució dels inhibidors de l'aromatasa en dones amb càncer de mama.		
No IA	69 (11,3)	Freqüència (%)
Total IA	529 (88,7)	Freqüència (%)
Anastrozol	48 (8,02)	Freqüència (%)
Letrozol	419 (70,06)	Freqüència (%)
Exemestà	62 (10,36)	Freqüència (%)
IA: Inhibidors de l'aromatasa.		

6.2.1. Diferències entre les dones que han fet tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa i les que no l'han fet.

Com s'ha pogut observar, una part de les dones amb càncer de mama tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa van abandonar el tractament per diferents motius. Finalment, hi ha 529 dones que van fer el tractament amb els inhibidors de l'aromatasa i 69 que no el van fer.

S'ha realitzat un estudi comparatiu amb les característiques pròpies d'aquests dos grups de dones: les que han fet tractament amb inhibidors de l'aromatasa i les que no l'han fet.

Els resultats són:

- El grup de dones que pren inhibidors de l'aromatasa té una edat més avançada. La mitjana d'edat és de 64,07 anys (DS:11,31). En canvi, el grup de dones que no prenen inhibidors de l'aromatasa té una mitjana d'edat de 58,1 anys (DS:12,6). La p-valor és $p < 0,001$, el que dona una diferència significativa.

- El grup de dones que pren inhibidors de l'aromatasa té menys alçada: 155 cm (DS: 7,1). El grup que no ha pres inhibidors té una alçada mitjana de 158 cm (DS: 6,1). La p-valor és de $p < 0,001$, també amb significat estadístic.
- El pes mitjà del grup de dones que pren inhibidors de l'aromatasa és més elevat: 67,6 Kg (DS:12,5) enfront dels 64,1 kg (DS: 10,8). La p-valor és $p = 0,024$.
- L'IMC és més elevat en les dones que prenen inhibidors de l'aromatasa, 28,4 (DS: 5,24) enfront de 25,8 (DS:4,56) a les que no en prenen, amb $p < 0,001$.
- Els antecedents familiars de fractura de maluc es donen en menys proporció (23 casos amb antecedents familiars, un 4,4%). Les dones que no han fet el tractament presenten 8 casos amb antecedents familiars (11,6%). La p-valor és de $p = 0,006$.
- El període de lactància materna que han donat als seus fills ha estat més prolongat: 6,21 mesos (DS: 11) en el grup de dones que ha fet el tractament. En canvi, el període de lactància ha estat menor en el grup de dones que no ha fet el tractament: 4,45 mesos (DS: 5,29). La p-valor és de $p = 0,033$.
- L'edat mitjana de la menopausa és més tardana en el grup de dones que ha fet el tractament amb inhibidors: 48,6 anys (DS: 5,13). El grup de dones que no ha fet el tractament té una edat de la menopausa més precoç: 46,5 anys (DS: 5,87). La p-valor és $p = 0,001$.
- El fet de fer el tractament amb inhibidors de l'aromatasa ha comportat un menor nombre de dones amb una menopausa precoç (menopausa abans dels 45 anys). El nombre de casos ha estat de 74 casos (13,98%) enfront de 22 casos (31,9%). La p-valor és $p = 0,001$.

En la resta de variables no s'han trobat diferències significatives entre les dones que prenen inhibidors i les que no en prenen: IMC baix, nombre de fumadores, nombre de dones amb ingesta elevada d'alcohol, antecedents personals de fractura, edat de la menarquia, nombre de gestacions, dones que

han patit anexectomia, ingesta diària mitjana de calci i la freqüència de la realització d'exercici físic.

Quan analitzem la presa de fàrmacs:

- En el grup que pren inhibidors hi ha més dones que prenen calci i vitamina D: 351 dones (66,4%). Enfront tenim 34 dones (49,33%) que prenen calci i vitamina D en el grup que no ha fet el tractament amb inhibidors. La p-valor és $p=0,001$.
- Més proporció de dones que han pres tamoxifè: 112 dones (21,2%). En canvi, només 21 dones (30,4%) en el grup no ha pres inhibidors. La p-valor és $p=0,043$.
- No s'han trobat diferències significatives en la presa de fàrmacs antiosteoporòtics, presa d'inhibidors de la bomba de protons, glucocorticoides, presa d'inhibidors selectius recaptació serotonina i d'hormones tiroïdals.

Resultats de la densitometria:

- Normal: 131 dones (24,8%) entre les que prenen inhibidors de l'aromatasa enfront de 19 dones (27,5%) entre les que no en prenen.
- Osteopènia: 310 dones (58,6%) entre les que han fet tractament amb inhibidors de l'aromatasa enfront de 39 dones (56,5%) entre les que no han fet el tractament.
- Osteoporosi: 88 dones (16,6%) enfront d'11 dones (15,9%) que no han fet el tractament amb inhibidors de l'aromatasa.

Aquestes diferències no van ser significatives. Tampoc va resultar rellevant la diferència en l'aparició de fractures noves, que va resultar positiu en 17 dones (3,21%) entre les que han pres inhibidors de l'aromatasa, enfront d'una dona (1,4%) entre les dones que no han pres inhibidors ($p=0,711$).

A la taula 6 podem veure les diferències entre les dones que han fet el tractament amb inhibidors de l'aromatasa i les que, com s'ha descrit abans, no han fet el tractament.

Taula 6. Descripció de les dones que no prenen IA vs les dones que prenen IA.

	No prenen IA	Sí prenen IA		p-valor
n: 529	(n: 69)	(n: 529)		
Edat	58,1 (12,6)	64,07 (11,31)	M (DS)	< 0,001
Alçada (cm)	158 (6,1)	155 (7,1)	M (DS)	< 0,001
Pes (Kg)	64,1 (10,8)	67,6 (12,5)	M (DS)	0,024
IMC (kg / m ²)	25,8 (4,56)	28,4 (5,24)	M (DS)	< 0,001
IMC < 20	5 (7,2)	12 (2,3)	n (%)	0,057
Dones fumadores	12 (17,4)	48 (9,07)	n (%)	0,191
Alcohol > 3 unitats per dia	1 (1,4)	4 (0,75)	n (%)	0,504
A PFx	3 (4,3)	26 (4,9)	n (%)	1
A FFxM	8 (11,6)	23 (4,4)	n (%)	0,006
Lactància	4,45 (5,29)	6,21 (11,0)	M (DS)	0,033
Menarquia	13,0 (1,58)	12,9 (1,76)	M (DS)	0,603
Nombre de gestacions	1,77 (1,32)	1,87 (1,59)	M (DS)	0,63
Menopausa	46,5 (5,87)	48,6 (5,13)	M (DS)	0,001
Menopausa (< 45 anys)	22 (31,9)	74 (13,98)	n (%)	0,001
Anexectomia	9 (13)	66 (12,47)	n (%)	0,772
Calci (g/dia)	764 (240)	740 (244)	M (DS)	0,431
Grau d'activitat física:				0,359
• 0 dies / setmana	3 (4,3)	46 (8,8)	n (%)	
• 1 dia / setmana	37 (53,6)	260 (49,1)	n (%)	
• 5 dies / setmana	29 (42,0)	223 (42,1)	n (%)	
Fàrmacs antiosteoporòtics	16 (23,2)	159 (30,1)	n (%)	0,182
Calci i Vitamina D	34 (49,3)	351 (66,4)	n (%)	0,001
Tamoxifè	21 (30,4)	112 (21,2)	n (%)	0,043
Inhibidors bomba protons	21 (30,4)	188 (35,5)	n (%)	0,342
Glucocorticoides	4 (5,8)	12 (2,3)	n (%)	0,058
ISRS	9 (13)	84 (15,9)	n (%)	0,489
Hormones tiroïdals	2 (2,9)	32 (6,0)	n (%)	0,412
DMO:				0,763
• Normal	19 (27,5)	131 (24,8)	n (%)	
• Osteopènia	39 (56,5)	310 (58,6)	n (%)	
• Osteoporosi	11 (15,9)	88 (16,6)	n (%)	
Fractures noves	1 (1,4)	17 (3,21)	n (%)	0,711
IMC: Índex de massa corporal. DMO: Densitat mineral òssia. DS: Desviació estàndard. IA: Inhibidors de l'aromatasa.	ISRS: Inhibidors selectius recaptació serotonina. M (DS): Mitjana (Desviació estàndard). A PFx: Antecedents personals de fractura. A FFxM: antecedents familiars de fractura de maluc. n (%): Freqüència (%)			

6.3. Densitometries.

6.3.1. Densitometria inicial.

En tots els 529 casos es disposa d'una densitometria inicial, que és la que es va realitzar a l'inici del tractament amb els inhibidors de l'aromatasa. La densitometria es va considerar com inicial si era prèvia al començament del tractament o bé dins dels sis primers mesos des de l'inici del tractament.

La densitometria inicial en el moment d'incloure-les en l'estudi mostra els següents resultats:

- Normal: 131 dones (24,8%).
- Osteopènia: 310 dones (58,6%).
- Osteoporosi: 88 casos (16,6%).

La densitometria inicial, diferenciant les dones que prenen inhibidors de l'aromatasa i les que no en prenen, valorat en g/cm² o en T-score, no mostra diferències estadísticament significatives a cap de les tres localitzacions que han estat estudiades.

Les localitzacions que han estat estudiades són:

- Columna vertebral.
- Coll de fèmur.
- Fèmur total.

La taula 7 mostra el resultat de la densitometria òssia expressat en g/cm².

Taula 7. DXA inicial a les 3 localitzacions (g/cm²) amb relació a la presa d'inhibidors de l'aromatasa.			
	Sense IA	Amb IA	P valor
	g/cm ² (DS)	g/cm ² (DS)	
Columna vertebral	0,990 (0,127)	1,035 (0,76)	0,177
Coll de fèmur	0,826 (0,189)	0,818 (0,166)	0,784
Fèmur total	0,890 (0,110)	0,890 (0,125)	0,784

DXA: Densitometria òssia.
IA: Inhibidors de l'aromatasa.
DS: Desviació estàndar.

La taula 8 mostra el resultat de la densitometria òssia expressats en T-score.

Taula 8. DXA inicial a les 3 localitzacions en T-score amb relació a la presa d'inhibidors de l'aromatasa.			
	Sense IA	Amb IA	P valor
	T-score M(DS)	T-score M(DS)	
Columna vertebral	-1,61 (1,07)	-1,24 (1,41)	0,177
Coll de fèmur	-1,05 (0,905)	-1,20 (0,99)	0,447
Fèmur total	-0,92 (1,04)	-0,91 81,04)	0,447

DXA: Densitometria òssia.
 IA: Inhibidors de l'aromatasa.
 DS: Desviació estàndar.
 M: Mitjana.

6.3.2. Evolució de la densitometria al llarg del seguiment. Evolució de la densitometria inicial - final al llarg dels tractaments amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa: a les 3 localitzacions, en g/cm² i en T-score.

En 335 casos es disposa de dues densitometries: una inicial, en entrar a l'estudi i una densitometria de control per al seguiment de la qualitat del teixit ossi mentre dura el tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

En aquests 335 casos es comparen les dues proves realitzades en el mateix servei:

- El temps mitjà entre les dues densitometries és de 35,1 mesos (DS 17,1).
- El temps mínim és de 6 mesos i el màxim de 72 mesos.

En aquests 335 casos, la densitometria basal mostra els següents resultats:

- Normal: 67 dones (20%).
- Osteopènia: 205 dones (61,2%).
- Osteoporosi: 63 dones (18,8%).

La densitometria de seguiment mostra els següents resultats:

- Normal: 69 dones (20,6%).
- Osteopènia: 201 dones (60,2%).

- Osteoporosi: 65 dones (19,2).

La comparació de les dones amb densitometria patològica entre l'inici i el final no mostra resultats significatius: $p=0,724$.

La taula 9 mostra l'evolució de la densitometria entre l'inici i el final.

Taula 9. Densitometria inicial - final en les dones amb dos DXA.				
				p-valor
	Inicial	Final		0,724
Normal	67 (20,0)	69 (20,6)	n (%)	
Osteopènia	205 (61,2)	202 (60,2)	n (%)	
Osteoporosis	63 (18,8)	64 (19,2)	n (%)	
n (%): Freqüència (%). DXA: Densitometria òssia.				

Quan s'analitzen els resultats en valors de densitometria en g/cm^2 l'evolució de la densitometria òssia a les 3 localitzacions estudiades mostra els següents resultats:

- Columna lumbar: el resultat es manté amb pocs canvis, a nivells de $1,035 \text{ g/cm}^2$ (DS: 0,176), amb $p=0,617$
- Coll de fèmur: el resultat de la densitat mineral òssia passa de $0,818 \text{ g/cm}^2$ (DS:0,166) a $0,831 \text{ g/cm}^2$ el que suposa una millora d'un 1,7% respecte a l'inicial amb $p=0,097$.
- Fèmur total: a nivell del fèmur total els canvis sí que són significatius. Es passa de $0,890 \text{ g/cm}^2$ (DS: 0,125) a $0,876 \text{ g/cm}^2$ (DS:0,116), el que correspon a una pèrdua de 1,57% ($p < 0,001$), IC 95% : -0,019-0,009.

Aquests canvis suposen els següents resultats:

- Columna vertebral: no hi ha canvis en la DMO.
- Coll de fèmur: hi ha una millora d'un 1,7% de la DMO, sense ser significatiu.
- Fèmur total: hi ha una pèrdua d'un 1,57% de la DMO, amb resultats significatius.

La taula 10 mostra els canvis densitomètrics entre l'inici i el final expressats en g/cm².

Taula 10. Evolució densitomètrica inici - final en g / cm² (DMO).					
n: 335					
	DMO inicial	DMO final		p-valor	IC95% dif(f - i)
Columna	1,035 (0,176)	1,032 (0,161)	M (DS)	0,617	ns
Coll de fèmur	0,818 (0,166)	0,831(0,118)	M (DS)	0,097	ns
Fèmur total	0,890 (0,125)	0,876 (0,116)	M (DS)	< 0,001	(- 0,019; - 0,009)

DMO: Densitat mineral òssia.
 IC95% dif(f-i): Interval confiança 95% diferència (final - inicial).
 M (DS): Mitjana (Desviació standard).
 ns: No significatiu.

Quan s'analitzen els resultats de la densitometria òssia expressats en T-score a les 3 localitzacions (columna vertebral, coll de fèmur i fèmur total), la seva evolució és la següent:

- Columna lumbar: el T-score passa de -1,24 (DS:1,41) a -1,16 (DS:1,36), el que suposa una millora lleu. Els canvis són significatius (p=0,046), IC 95%: 0,001;0,153.
- Coll de fèmur: el T-score passa de -1,20 (DS: 0,99) en la densitometria inicial a -1,30 (DS: 0,96) en la densitometria final. Aquests canvis són significatius: (p <0,001), IC 95%: -0,165; -0,045.
- Fèmur total: empitjoren a nivell de fèmur total els valors densitomètrics entre la primera determinació i la de control, passant la T-score de 0,91 (DS: 1,04) a -1,03 (DS: 0,95). Les dades són estadísticament rellevants (p<0,001), IC95%: -0,159; -0,075.

Aquests canvis suposen els següents resultats:

- Columna vertebral: un guany del 7,08% de la T-score. El resultat és estadísticament significatiu.

- Coll de fèmur: una pèrdua de 9,3% de la T-score. El resultat és estadísticament significatiu.
- Fèmur total: una pèrdua del 12% de la T-score. El resultat és estadísticament significatiu.

La taula 11 mostra els canvis densitomètrics entre l'inici i el final expressats en T-score.

Taula 11. Evolució densitomètrica inici - final en T-score.					
n: 335					
	Ts inicial	Ts final		p-valor	IC95% dif(f - i)
Columna	- 1,24 (1,41)	- 1,16 (1,36)	M (DS)	0,046	(0,001; 0,153)
Coll de fèmur	- 1,20 (0,99)	- 1,30 (0,96)	M (DS)	< 0,001	(- 0,165; - 0,045)
Fèmur total	- 0,91 (1,04)	- 1,03 (0,95)	M (DS)	< 0,001	(- 0,159; - 0,075)
IC95% dif(f-i): Interval confiança 95% diferència (final - inicial). M (DS): Mitjana (Desviació standard). ns: No significatiu. Ts: T-score					

6.3.3. Densitometries i fàrmacs inhibidors de l'aromatasa: Evolució densitomètrica entre l'inici i el final.

En 335 dones disposem d'una densitometria òssia en entrar a l'estudi, que anomenem densitometria inicial (DXA inicial) i una altra densitometria que és la de seguiment i que anomenem densitometria final (DXA final).

Les dues exploracions densitomètriques que comparem han estat realitzades en el mateix servei de medicina nuclear de l'hospital Vall d'Hebron de Barcelona i amb el mateix densitòmetre: GE Lunar Prodigy Advance (General Electric, Madison, USA. 2006) amb la versió 11.4 de software.

S'ha procedit a analitzar els canvis de la densitometria òssia entre l'exploració inicial i l'exploració final en:

- Grup de dones que prenen fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.
- Grup de dones que no prenen fàrmacs inhibidor de l'aromatasa.

- Grup de dones que prenen Anastrozol.
- Grup de dones que prenen Letrozol.
- Grup de dones que prenen Exemestà.

Els resultats estan expressats en g/cm².

No es mostra cap diferència significativa a les localitzacions de vèrtebra i coll de fèmur.

La taula 12 mostra la variabilitat de la densitat mineral òssia en g/cm² entre la DXA inicial i final en les 3 localitzacions segons l'administració de fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

Taula 12. Comparació de la variabilitat de la DMO entre inici i final en 3 localitzacions segons l'administració d'IA.						
		Inicial	Final		p-valor	IC95% dif(f - i)
CV	NO IA	0,990 (0,127)	1,009 (0,123)	M (DS)	0,069	ns
	IA	1,035 (0,176)	1,032 (0,161)	M (DS)	0,617	ns
	Anastrozol	0,999 (0,152)	1,011 (0,124)	M (DS)	0,358	ns
	Letrozol	1,036 (0,173)	1,032 (0,154)	M (DS)	0,475	ns
	Exemestà	1,059 (0,214)	1,055 (0,220)	M (DS)	0,78	ns
Coll de fèmur	NO IA	0826 (0,189)	0,837 (0,101)	M (DS)	0,657	ns
	IA	0,818 (0,166)	0,831 (0,118)	M (DS)	0,097	ns
	Anastrozol	0,700 (0,173)	0,800 (0,904)	M (DS)	977	ns
	Letrozol	0,819 (0,169)	0,834 (0,121)	M (DS)	0,139	ns
	Exemestà	0,850 (0,128)	0,843 (0,120)	M (DS)	0,262	ns
Fèmur total	NO IA	0,890 (0,110)	0,880 (0,104)	M (DS)	0,254	ns
	IA	0,890 (0,125)	0,876 (0,116)	M (DS)	< 0,001	(- 0,019; - 0,009)
	Anastrozol	0,850 (0,107)	0,852 (0,098)	M (DS)	0,846	ns
	Letrozol	0,893 (0,124)	0,877 (0,116)	M (DS)	< 0,001	(- 0,022; - 0,002)
	Exemestà	0,903 (0,144)	0,890 (0,131)	M (DS)	0,022	(- 0,024; - 0,002)

DMO: Densitat mineral òssia.
CV: Columna vertebral.
IA: Inhibidors de l'aromatasa.
NO IA: No administració d'inhibidors de l'aromatasa.
IC95% dif(f-i): Interval confiança 95% diferència (final - inicial).
ns: No significatiu.
M: Mitjana.
DS: Desviació estàndard.

A nivell de fèmur total, no hi ha canvis entre la densitometria inicial i final en el grup de dones que no prenen inhibidors de l'aromatasa i tampoc hi ha canvis en el grup de dones tractades amb anastrozol.

Es visualitzen canvis estadísticament significatius:

- En el grup de dones tractades amb inhibidors de l'aromatasa, la densitometria inicial és 0,0890 g/cm² (DS: 0,125) i la final 0,876 (DS: 0,116), amb $p < 0,001$, IC95% -0,019; -0,009.
- En les dones tractades amb letrozol, disminueixen els valors de la densitometria, que passa de 0,893 g/cm² (DS:0,124) a 0,877 (DS: 0,116) amb $p < 0,001$, IC95% -0,022; -0,002.
- En les dones tractades amb exemestà igualment disminueixen els valors densitomètrics, passant de 0,903 g/cm² (DS: 0,144) a 0,890 (DS: 0,131) amb $p = 0,022$, IC95% -0,024; -0,002.

Quan analitzem les variacions densitomètriques a nivell de les 3 localitzacions expressades en T-score, entre l'inici i el final, els resultats són:

A nivell de columna vertebral :

- No es mostren diferències densitomètriques en cap dels tres grups de dones tractades amb anastrozol, amb letrozol o amb exemestà.
- Sí que es mostren canvis significatius en el grup de dones que no prenen inhibidors de l'aromatasa amb $p = 0,04$ (IC95%:0,009;0,351).
- Sí que s'observen canvis significatius en el grup de dones que prenen inhibidors de l'aromatasa (englobats els 3 tipus), amb $p = 0,046$ (IC95%: 0,001; 0,153).

A nivell de coll del fèmur:

- No s'observen diferències entre inici-final en el grup de dones que no prenen inhibidors de l'aromatasa.
- No hi ha diferències en el grup que pren anastrozol.
- Sí que observem diferències en el grup de totes les dones que prenen algun inhibidor de l'aromatasa amb $p = 0,001$, (IC95%: -0,165; -0,045).
- També hi ha diferències en el grup de dones tractades amb letrozol amb $p = 0,002$, (IC95%: -0,173; -0,041).

A nivell de fèmur total :

- No es mostren diferències en el grup de dones que no prenen inhibidors de l'aromatasa.
- Tampoc hi ha diferències en el grup que pren anastrozol.
- Sí que hi ha diferències quan s'agrupen les dones que prenen algun tipus d'inhibidor de l'aromatasa, $p < 0,001$, (IC95%: -0,159; -0,075).
- També hi ha diferències en T-score entre l'inici i el final en el grup de dones que prenen letrozol, $p < 0,001$, (IC95%: -0,182; -0,082).
- Igualment es mostren canvis en el grup de dones tractades amb exemestà, $p = 0,023$, (IC95%: -0,200; -0,016).

La taula 13 mostra la variabilitat de la T-score entre la DXA inicial i final en les 3 localitzacions segons la administració d'inhibidors de l'aromatasa.

		Inicial	Final		p-valor	IC95% dif(f - i)
CV	NO IA	- 1,61 (1,07)	- 1,43 (1,03)	M (DS)	0,04	(0,009; 0,351)
	IA	- 1,24 (1,41)	- 1,16 (1,36)	M (DS)	0,046	(0,001; 0,153)
	Anastrozol	- 1,56 (1,36)	- 1,39 (1,05)	M (DS)	0,117	ns
	Letrozol	- 1,24 (1,36)	- 1,17 (1,33)	M (DS)	0,114	ns
	Exemestà	- 1,008 (1,778)	- 0,965 (1,774)	M (DS)	0,706	ns
CF	NO IA	- 1,05 (0,905)	- 1,13 (0,862)	M (DS)	0,197	ns
	IA	- 1,20 (0,99)	- 1,30 (0,96)	M (DS)	0,001	(- 0,165; - 0,045)
	Anastrozol	- 1,49 (0,886)	- 1,49 (0,942)	M (DS)	0,595	ns
	Letrozol	- 1,18 (0,989)	- 1,29 (0,942)	M (DS)	0,002	(- 0,173; - 0,041)
	Exemestà	1,062 (1,066)	- 1,243 (1,166)	M (DS)	0,08	ns
FT	NO IA	- 0,92 (0,93)	- 1,03 (0,864)	M (DS)	0,052	ns
	IA	- 0,91 (1,04)	- 1,03 (0,95)	M (DS)	< 0,001	(- 0,159; - 0,075)
	Anastrozol	- 1,25 (0,900)	- 1,26 (0,823)	M (DS)	0,759	ns
	Letrozol	- 0,88 (1,028)	- 1,02 (0,941)	M (DS)	< 0,001	(- 0,182; - 0,082)
	Exemestà	- 0,805 (1,197)	- 0,913 (1,089)	M (DS)	0,023	(- 0,200; - 0,016)
DMO: Densitat mineral òssia. CV: Columna vertebral. NO IA: No administració d'inhibidors de l'aromatasa. IC95% dif(f-i): Interval confiança 95% diferència (final - inicial).				IA: Inhibidors de l'aromatasa. CF: Coll de fèmur. ns: No significatiu. FT: Fèmur total.		

6.3.4. Comparació de cada inhibidor de l'aromatasa amb no inhibidor de l'aromatasa.

S'han comparat les dones de cada grup d'inhibidors de l'aromatasa amb el grup de dones que no han pres inhibidors de l'aromatasa (taules 14 i 15).

Totes les comparacions donen resultats no significatius, tant en grams/cm² com en T-score.

No s'han observat diferències entre el grup que pren inhibidor de l'aromatasa i el grup que no en pren. Les mateixes comparacions s'han realitzat entre els mateixos grups amb les dades de les densitometries finals, sense trobar tampoc diferències.

Taula 14. Comparació de la DMO de cada IA amb NO IA en 3 localitzacions.						
	Inicial anastrozol vs NO IA			Final anastrozol vs NO IA		
	Anastrozol	NO IA	p-valor	Anastrozol	No IA	p-valor
CV	0,999 (0,152)	0,990 (0,127)	0,807	1,011 (0,124)	1,009 (0,123)	0,985
CF	0,700 (0,173)	0,826 (0,189)	0,228	0,800 (0,904)	0,837 (0,101)	0,173
FT	0,850 (0,107)	0,826 (0,189)	0,161	0,852 (0,098)	0,880 (0,104)	0,384
	Inicial letrozol vs NO IA			Final letrozol vs NO IA		
	Letrozol	NO IA	p-valor	Letrozol	NO IA	p-valor
CV	1,036 (0,173)	0,990 (0,127)	0,163	1,032 (0,154)	1,009 (0,123)	0,456
CF	0,819 (0,169)	0,826 (0,189)	0,82	0,834 (0,121)	0,837 (0,101)	0,989
FT	0,893 (0,124)	0,826 (0,189)	913	0,877 (0,116)	0,880 (0,104)	826
	Inicial exenestà vs NO IA			Final exenestà vs NO IA		
	Exenestà	NO IA	p-valor	Exenestà	NO IA	p-valor
CV	1,059 (0,214)	0,990 (0,127)	0,105	1,055 (0,220)	1,009 (0,123)	0,323
CF	0,850 (0,128)	0,826 (0,189)	0,54	0,843 (0,120)	0,837 (0,101)	0,751
FT	0,903 (0,144)	0,826 (0,189)	0,697	0,890 (0,131)	0,880 (0,104)	0,555
	Inicial IA vs NO IA			Final IA vs NO IA		
	IA	NO IA	p-valor	IA	NO IA	p-valor
CV	1,035 (0,176)	0,990 (0,127)	0,117	1,032 (0,161)	1,009 (0,123)	0,461
CF	0,818 (0,166)	0,826 (0,189)	0,784	0,831 (0,118)	0,837 (0,101)	0,901
FT	0,890 (0,125)	0,890 (0,110)	0,784	0,876 (0,116)	0,880 (0,104)	0,901
IA: Inhibidors de l'aromatasa. DMO: Densitat mineral òssia. NO IA: No administració d'inhibidors de l'aromatasa. - 1,56 (1,28): Mitjana (Desviació Standard).				CV: Columna vertebral. CF: Coll de fèmur. FT: fèmur total.		

Taula 15. Comparació de la T-score de cada IA amb NO IA en 3 localitzacions.						
	Inicial anastrozol vs NO IA			Final anastrozol vs NO IA		
	Anastrozol	NO IA	p-valor	Anastrozol	No IA	p-valor
CV	- 1,56 (1,28)	- 1,61 (1,07)	0,876	- 1,39 (1,05)	- 1,43 (1,03)	0,951
CF	- 1,49 (0,886)	- 1,05 (0,905)	0,061	- 1,49 (0,785)	-1,13 (0,862)	0,156
FT	- 1,25 (0,900)	- 0,92 (0,93)	0,175	- 1,26 (0,823)	1,03 (0,864)	0,398
	Inicial letrozol vs NO IA			Final letrozol vs NO IA		
	Letrozol	NO IA	p-valor	Letrozol	NO IA	p-valor
CV	- 1,24 (1,36)	- 1,61 (1,07)	0,152	- 1,17 (1,33)	- 1,43 (1,03)	0,31
CF	- 1,18 (0,989)	- 1,05 (0,905)	0,509	- 1,29 (0,942)	- 1,13 (0,862)	0,647
FT	- 0,88 (1,028)	- 0,92 (0,93)	0,869	- 1,02 (0,941)	-1,03 (0,864)	0,65
	Inicial exenestà vs NO IA			Final exenestà vs NO IA		
	Exenestà	NO IA	p-valor	Exenestà	NO IA	p-valor
CV	- 1,008 (1,778)	- 1,61 (1,07)	0,094	- 0,965 (1,774)	- 1,43 (1,03)	0,221
CF	- 1,062 (1,066)	- 1,05 (0,905)	0,967	- 1,243 (1,166)	- 1,13 (0,862)	0,876
FT	- 0,805 (1,197)	- 0,92 (0,93)	0,671	- 0,913 (1,089)	- 1,03 (0,864)	0,462
	Inicial IA vs NO IA			Final IA vs NO IA		
	IA	NO IA	p-valor	IA	NO IA	p-valor
CV	- 1,24 (1,41)	- 1,61 (1,07)	0,17	- 1,16 (1,36)	- 1,43 (1,03)	0,32
CF	- 1,20 (0,99)	- 1,05 (0,905)	0,447	- 1,30 (0,96)	- 1,13 (0,862)	0,579
FT	- 0,91 (1,04)	- 0,92 (0,93)	0,447	- 1,03 (0,95)	- 1,03 (0,864)	0,579

IA: Inhibidors de l'aromatasa.
NO IA: No administració d'inhibidors de l'aromatasa.
- 1,56 (1,28): Mitjana (Desviació Standard).
CV: Columna vertebral.
CF: Coll de fèmur.
FT: Fèmur total.

6.3.5. Evolució densitomètrica en funció del temps de tractament.

Es fa una valoració de la mitjana de la T-score i la seva evolució en funció dels anys de tractament.

L'estudi es realitza a les 3 localitzacions, columna, coll del fèmur i fèmur total. No es troba una clara associació entre l'evolució de la T-score inicial-final en funció dels anys de tractament amb inhibidors de l'aromatasa. Tampoc en el grup de dones no tractades.

Els resultats es mostren a les figures 19, 20 i 21.

Figura 19. T-score columna en funció d'anys des de la basal.

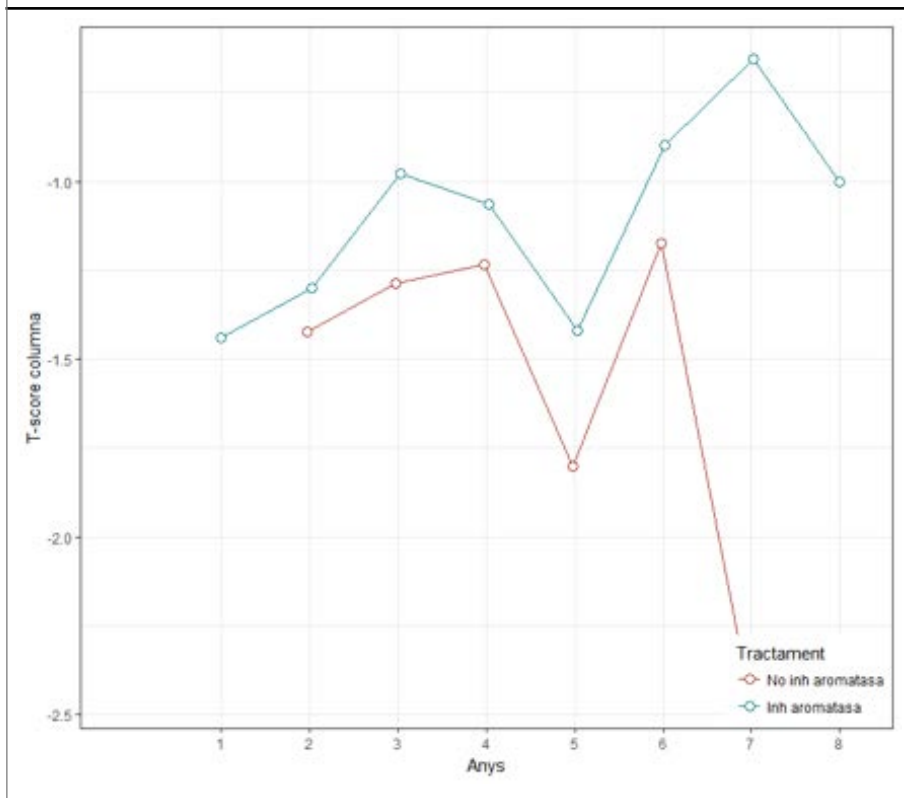


Figura 20. T-score coll de fèmur en funció d'anys des de la basal.

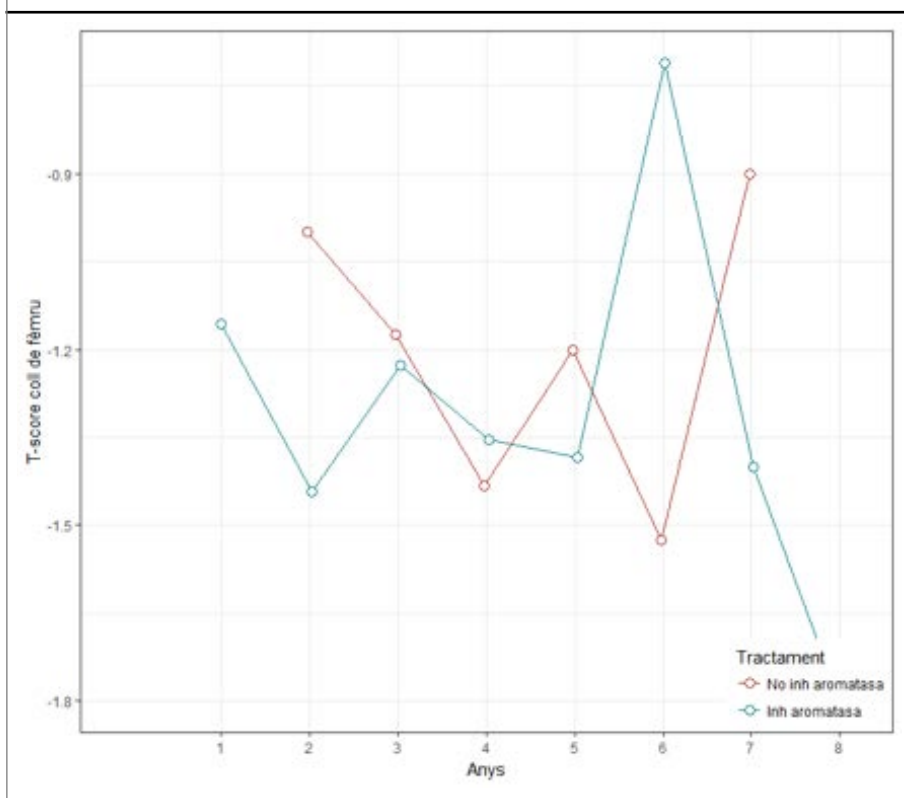
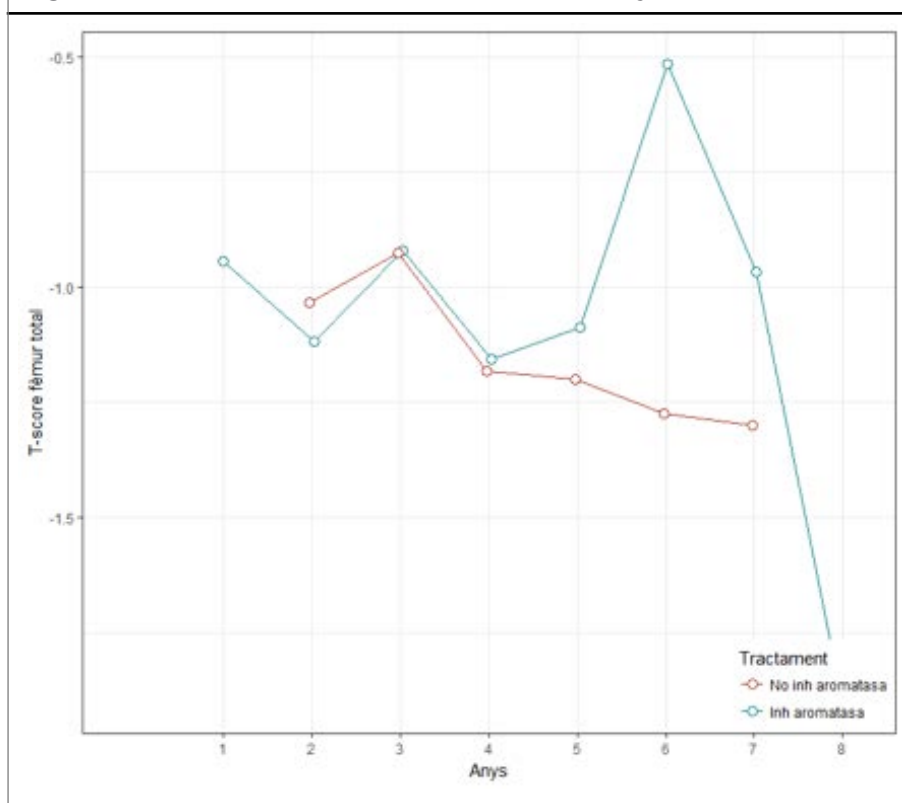


Figura 21. T-score fèmur total en funció d'anys des de la basal.



6.3.6. Comparació de les diferències entre T-score inicial - final en funció del tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

Totes les 529 dones incloses en l'estudi tenen, com a mínim, una determinació de densitometria òssia que és la inicial. En 335 casos, tenen una densitometria de seguiment que l'anomenem DXA final.

S'han calculat les diferències de T-score inicial i el T-score final. Les diferències mostren poca dispersió, estan distribuïdes al voltant del zero, el que els dona certa homogeneïtat entre les dones de la cohort.

Aquesta homogeneïtat es pot observar tant en el grup de dones que ha pres inhibidors de l'aromatasa com en el grup de dones que no n'ha pres.

Els resultats es mostren a les figures 22, 23 i 24 en les 3 localitzacions estudiades:

- Columna: figura 22.
- Coll de fèmur: figura 23.
- Fèmur total: figura 24.

Figura 22. Distribució de les diferències entre T-score inicial-final. Columna.

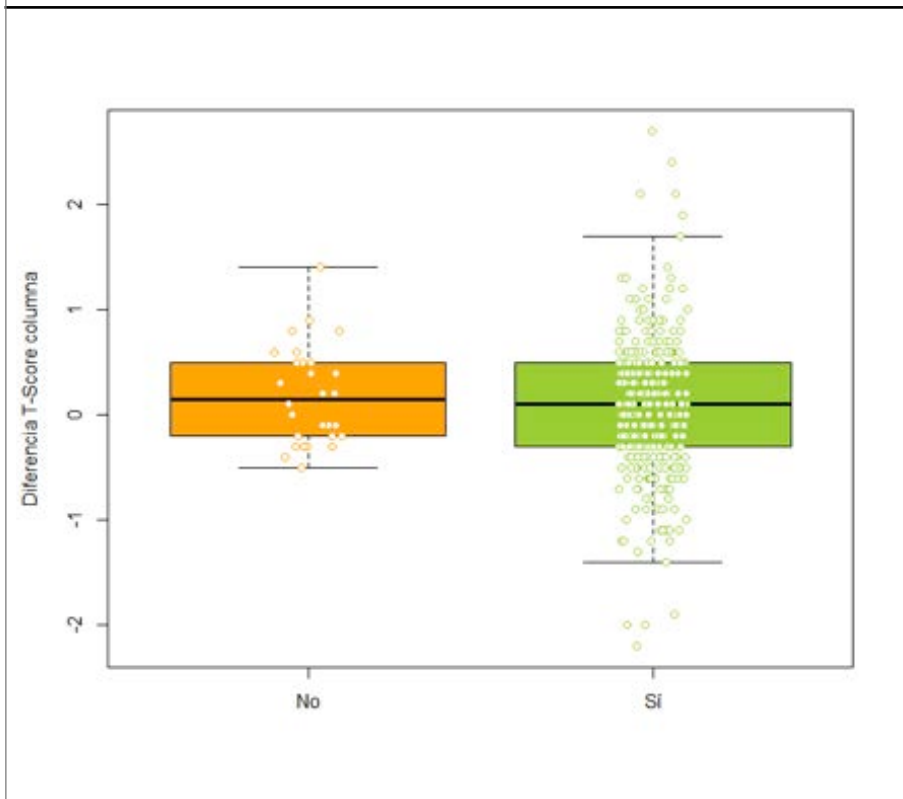


Figura 23. Distribució de les diferències entre T-score inicial-final. Coll de fèmur.

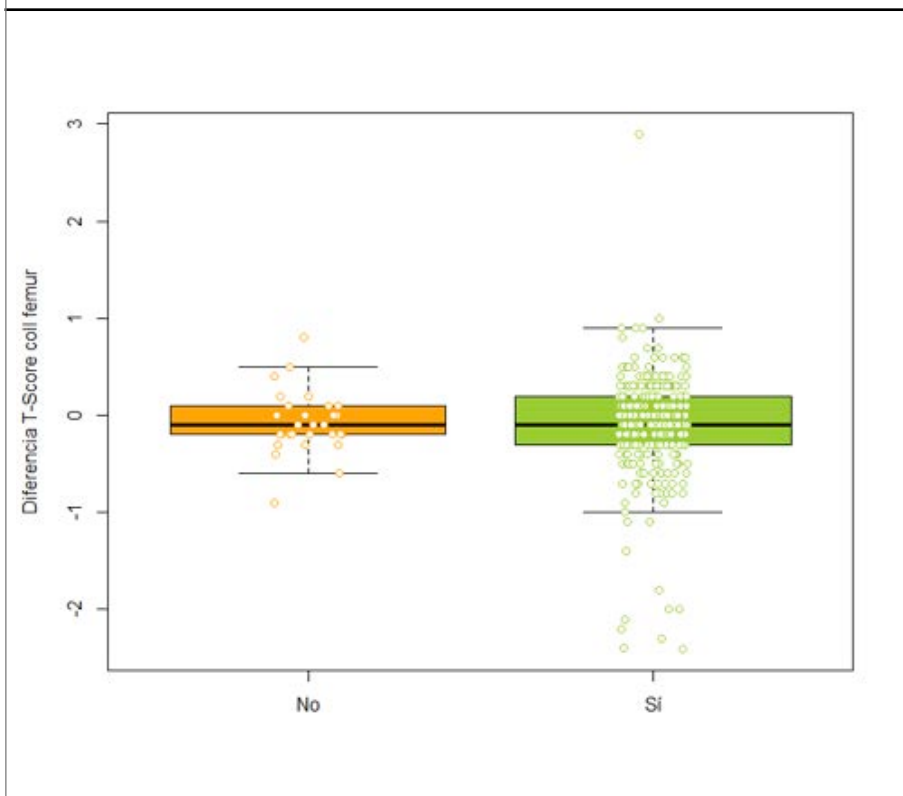
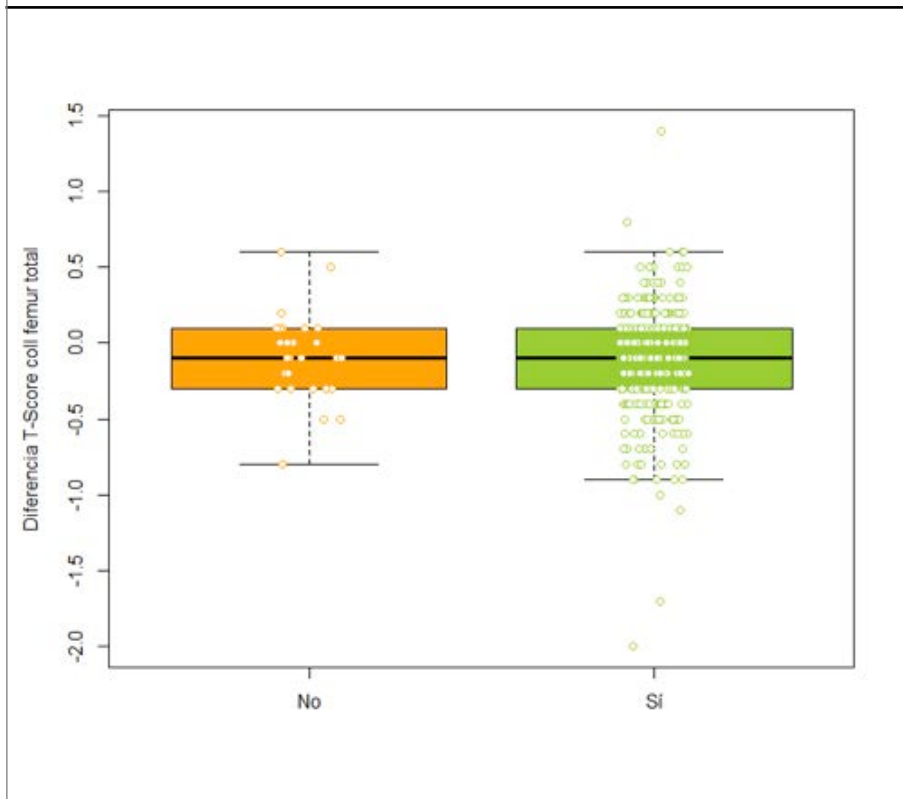


Figura 24. Distribució de les diferències entre T-score inicial-final. Fèmur total.



S'ha realitzat l'anàlisi comparatiu de les diferències de T-score inicial - final entre el grup tractat i el no tractat amb inhibidors de l'aromatasa.

La comparació crua de la mitjana de les diferències entre T-score inicial i T-score final entre el grup de dones tractades i el grup de no tractades amb inhibidors de l'aromatasa dóna els següents resultats:

- Columna. Test de comparació de mitjanes: $t=1,0819$, diferència=42,515; $p\text{-valor}=0,2854$.
- Coll de fèmur. Test de comparació de mitjanes: $t=0,34697$, diferència=44,265; $p\text{-valor}=0,7303$.
- Fèmur total. Test de comparació de mitjanes: $t=0,046199$, diferència =37,024; $p\text{-valor}=0,99634$.

Cap d'aquests resultats no és estadísticament significatiu.

En funció de la T-score inicial, s'ha realitzat la comparació de la mitjana de les diferències entre T-score inicial i T-score final entre el grup de dones tractades i

el grup de no tractades amb inhibidors de l'aromatasa. Els resultats han estat els següents:

- Columna: diferència -0,05 amb p-valor=0,684 (IC95%: -0,29 i 0,19).
- Coll de fèmur: diferència -0,05 amb p-valor=0,684 (IC95%: -0,24 i 0,14).
- Fèmur total: diferència -0,003 amb p-valor=0,968 (IC95%: -0,13 i 0,12).

Els resultats no són significatius.

S'ha fet la comparació de les mitjanes de les diferències de T-score inicial - final en funció de l'edat, IMC i els antecedents de fractura i T-score inicial. Els resultats són:

- Columna: diferència -0,22 amb p-valor=0,0679 (IC95%: -0,46 i 0,02).
- Coll de fèmur: diferència -0,07 amb p-valor=0,5072 (IC95%: -0,26 i 0,13).
- Fèmur total: diferència -0,03 amb p-valor=0,665 (IC95%: -0,16 i 0,10).

Els resultats no són significatius.

Aquests resultats es mostren a les taules 16, 17 i 18.

Taula 16. Model anàlisi covariància columna.			
	Beta	IC95%	p-valor
IA / NO IA *	-0,05	-0,20 a 0,19	0,684
IA / NO **	-0,22	-0,46 a 0,02	0,0679

IA: Inhibidors de l'aromatasa.
 * model Tscore - final ~ aromatasa (si/no) + Tscore inici.
 ** model Tscore - final ~ aromatasa (si/no) + edat + IMC + antecedents de fractura + T-score inicial.

Taula 17. Model anàlisi covariància coll de fèmur.			
	Beta	IC95%	p-valor
IA / NO IA *	-0,05	-0,24 a 0,14	0,684
IA / NO IA**	-0,07	-0,26 a 0,13	0,5072

IA: Inhibidors de l'aromatasa.
 * model Tscore - final ~ aromatasa (si/no) + Tscore inici.
 ** model Tscore - final ~ aromatasa (si/no) + edat + IMC + antecedents de fractura + T-score inicial.

Taula 18. Model anàlisi covariància fèmur total.			
	Beta	IC95%	p-valor
IA / NO IA *	-0,003	-0,13 a 0,12	0,968
IA / NO IA**	-0,03	-0,16 a 0,10	0,665
IA: Inhibidors de l'aromatasa. * model Tscore - final ~ aromataasa (si/no) + Tscore inici. ** model Tscore - final ~ aromataasa (si/no) + edat + IMC + antecedents de fractura + T-score inici.			

6.4. Fractures osteoporòtiques.

6.4.1. Descripció de les fractures confirmades.

Al començar l'estudi es fa un registre de les fractures antigues que refereixen haver patit les dones. Aquestes fractures s'han detectat quan s'ha emplenat el qüestionari de factors de risc.

La presència de fractures antigues ha estat confirmada mitjançant la revisió del registres electrònics disponibles. Les fractures prèvies són 34 i s'han observat en 26 dones.

La distribució de les fractures prevalents segons la localització és:

- 27 fractures principals que es presenten en 20 dones que suposen un 4,34% de les dones:
 - Maluc: 5 fractures.
 - Húmer: 5 fractures.
 - Columna vertebral: 10 fractures.
 - Avantbraç: 7 fractures.
- 7 fractures a altres localitzacions (costelles, dits, turmell).

Les fractures que van apareixent al llarg de l'estudi són considerades fractures noves, posteriors a l'inici del tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. Les fractures noves s'han detectat a través del qüestionari de factors de risc durant el seguiment i s'han comprovat en els registres electrònics.

El nombre total de fractures noves són 21 i es donen en 21 dones (4,56% de les dones de l'estudi).

Aquestes fractures es distribueixen segons la localització en:

- 17 fractures principals.
 - Maluc: 1 fractura.
 - Húmer: 3 fractures.
 - Columna vertebral: 8 fractures.
 - Avantbraç: 5 fractures.
- 4 fractures a altres localitzacions (costelles, dits, turmell).

La taula 19 mostra les fractures confirmades prèvies i noves (posteriors).

Taula 19. Fractures confirmades.						
	Prèvies a la 1^a DXA			Posteriors a la 1^a DXA		
	Fractures (n)	Persones (n)	%	Fractures (n)	Persones (n)	%
Maluc	5	5	0,65	1	1	0,21
Principals	27	20	4,34	17	17	3,69
Altres localitzacions	7	6	0,86	4	4	0,86
Total	34	26	5,00	21	21	4,56

Principals: maluc, vertebral, húmer i canell.

6.4.2. Descripció de la població en funció de les fractures principals prèvies.

Considerem fractures prèvies o fractures antigues a les fractures que ja estan documentades a l'inici de l'estudi.

Les fractures principals prèvies o antigues són 27 en nombre i es presenten en 26 dones.

Les diferències entre les dones que presenten fractures antigues i les que no en presenten mostren rellevància estadística. La rellevància estadística la mostren en el sentit de que les dones que presenten fractures prèvies tenen les següents particularitats diferencials:

- Edat: les dones amb fractura prèvia són més grans. En aquestes dones la mitjana d'edat és de 72 anys (DS: 10,5). En canvi, les dones sense

fractura prèvia tenen una mitjana d'edat de 63,3 anys (DS:11,4) amb $p < 0,001$.

- Pes: les dones sense fractura prèvia tenen més pes, situant-se la mitjana del pes en 67,5 Kg (DS: 14,1) enfront de 67,1 kg (DS: 12,3) que pesen les dones que no tenen fractures antigues ($p=0,01$).
- L'edat de la menarquia és més tardana en les dones amb fractura prèvia. La mitjana d'edat és de 13,8 anys (DS: 1,62) enfront dels 12,9 anys (DS: 1,7) en que presenten la menarquia les dones sense fractura prèvia ($p=0,0059$).
- Fàrmacs antiosteoporòtics: les dones amb fractura antiga prenen fàrmacs antiosteoporòtics en un major percentatge que les dones que no presenten fractures antigues. El percentatge és d'un 50% enfront d'un 29% ($p=0,023$).
- Calci i vitamina D: la suplementació amb calci i vitamina D la prenen un 92,3% de les dones amb fractura prèvia enfront del 65% de les dones del grup que no presenten fractura antiga ($p=0,004$).
- Inhibidors de la bomba de protons: En prenen el 53,8% de les dones que presenten fractura antiga enfront del 34,6% de les dones que no tenen fractura antiga o prèvia ($p=0,045$).
- Osteoporosi: la presència d'osteoporosi densitomètrica es dona en un 42,3% de les dones amb fractura prèvia enfront del 15,3% de les dones que no presenten fractura prèvia ($p=0,001$).
- Altres factors de risc per fractura osteoporòtica:
 - IMC < 20.
 - Antecedents familiars de fractura de maluc.
 - Anexectomia.
 - Presa de glucocorticoides.

L'anàlisi d'aquests últims factors de risc no mostra diferències significatives entre el grup de dones amb fractura prèvia i el grup de dones que no presenten fractura antiga o prèvia.

La taula 20 mostra els resultats.

Taula 20. Comparació de dones amb fractura prèvia amb dones sense fractura prèvia.				
	Amb fractura	Sense fractura		p valor
n	26	503		
Edat	72 (10,5)	63,3 (11,4)	M (DS)	< 0,001
Pes (Kg)	67,5 (14,1)	67,1 (12,3)	M (DS)	0,01
Alçada (cm)	151 (5,42)	155 (7,05)	M (DS)	0,899
IMC (kg / m ²)	29,2 (6,25)	28 (5,16)	M (DS)	0,166
IMC < 20	1 (3,8)	16 (3,2)	M (DS)	0,581
Dones fumadores	4 (15,4%)	56 (11,1%)	n (%)	0,241
Alcohol > 3 unitats per dia	0	5 (1%)	n (%)	1
Antecedents familiars de FM	3 (11,5%)	20 (4%)	n (%)	0,1
Làctancia materna (mesos)	4,08 (5,86)	6,08 (10,6)	M (DS)	0,343
Edat menarquia	13,8 (1,62)	12,9 (1,7)	M (DS)	0,005
Nombre de gestacions	1,65 (1,29)	1,86 (1,57)	M (DS)	0,505
Edat menopausa	49,2 (4,21)	48,3 (5,32)	M (DS)	0,383
Menopausa (< 45 anys)	3 (11,5)	93 (18,5)	M (DS)	0,6
Anexectomia	2 (7,7)	73 (14,5)	M (DS)	0,331
Ingesta Calci (g/dia)	744 (273)	743(242)	M (DS)	0,981
Grau d'activitat física:				0,271
• 0 dies / setmana	3 (11,5)	43 (8,5)	n (%)	
• 1 dia / setmana	16 (61,5)	244 (48,5)	n (%)	
• 5 dies / setmana	7 (26,9)	216 (42,9)	n (%)	
Fàrmacs antiosteoporòtics	13 (50)	146 (29)	n (%)	0,023
Calci i Vitamina D	24 (92,3)	327 (65)	n (%)	0,004
Tamoxifè	5 (19,2)	107 (21,3)	n (%)	0,804
Inhibidors bomba protons	14 (53,8)	174 (34,6)	n (%)	0,045
Glucocorticoides	1 (3,8)	11 (2,2)	n (%)	0,457
ISRS	3 (11,5)	81 (16,1)	n (%)	0,783
Hormones tiroïdals	1 (3,8)	31 (6,2)	n (%)	1
Inhibidors de l'aromatasa	23 (88,5)	437 (86,9)	n (%)	0,815
DXA:				0,001
• Normal	1 (3,8)	130 (25,9)	n (%)	
• Osteopènia	14 (53,8)	296 (58,8)	n (%)	
• Osteoporosi	11 (42,3)	77 (15,3)	n (%)	
IMC: Índex de massa corporal. DXA: Densitometria òssia. M DS: Mitjana (desviació estàndard) FM: Fractura de maluc. ISRS: Inhibidors selectius recaptació serotonina.				

6.4.3. Descripció de la població en funció de les fractures principals noves.

Les fractures noves són les que apareixen després d'incloure les dones (529) a l'estudi. No obstant, un nombre de dones (69) abandonen durant el període de l'estudi, per motius ja descrits anteriorment, la presa de fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

El nombre de fractures noves ha estat de 17 i s'han presentat en un total de 17 dones.

Les principals característiques de les dones que presenten fractures noves estan descrites a continuació: (taula 21)

- Edat: la mitjana és de 68,5 anys (DS:8,54).
- IMC: la mitjana és de 30,2 kg/m² (DS: 6,2).
- Fractura prèvia: cap de les dones que presenta una fractura nova no té antecedents de fractura osteoporòtica prèvia.
- Antecedents familiars: només una dona amb fractura nova té antecedents familiars de fractura osteoporòtica (fractura de maluc).
- La menopausa prematura hi és en 2 dones (DS: 11,8).
- Anexectomia: no la presenta cap dona.
- Activitat física: en 16 casos (94,1%) s'observa la pràctica de cert grau d'activitat física.
- La mitjana d'ingesta de calci amb la dieta és de 750 grams al dia (DS: 170).
- Fàrmacs:
 - 7 dones (DS: 41,2) prenen fàrmacs antiosteoporòtics.
 - 13 dones (DS: 76,5) prenen calci més vitamina D.
 - 3 dones (DS:17,6) prenen tamoxifè.
 - Inhibidors de la bomba de protons: els prenen 8 dones (DS: 47,1).
 - 1 dona ha fet tractament amb glucocorticoides (DS: 5,9).
 - Hormones tiroïdals: 6 dones (DS: 35,3).
 - Inhibidors de l'aromatasa: els prenen 16 de les 17 dones (DS: 94,1).
- Densitometria:
 - Normal en 4 dones (23,5%).
 - Osteopènia en 9 dones (56,5%).
 - Osteoporosi en 4 dones (25,0%).

Taula 21. Comparació de dones amb fractura principal nova amb dones sense fractura principal nova.

	Amb fractura	Sense fractura		p valor
n	17	512		
Edat	68,5 (8,54)	63,6 (11,6)	M (DS)	0,084
Alçada (cm)	152 (6,78)	155 (7,00)	M (DS)	0,06
Pes (Kg)	69,8 (17,0)	67,1 (12,2)	M (DS)	0,374
IMC (kg / m ²)	30,2 (6,27)	28 (5,18)	M (DS)	0,091
IMC < 20	0 (0)	17 (3,3)	M (DS)	1
Dones fumadores	1 (5,9)	59 (11,5)	n (%)	0,68
Alcohol > 3 unitats per dia	-	5 (1,0)	n (%)	1
Antecedents personals de Fx	0	26 (5,10)	n (%)	0,436
Antecedents familiars de FC	1 (5,9)	22 (4,3)	n (%)	0,54
Làctancia	6,65 (7,62)	5,96 (10,5)	M (DS)	0,78
Menarquia	13,1 (2,11)	12,9 (1,72)	M (DS)	0,725
Nombre de gestacions	2,18 (1,24)	1,84 (1,57)	M (DS)	0,384
Menopausa	49,1 (4,56)	48,3 (5,30)	M (DS)	0,574
Menopausa (< 45 anys)	2 (11,8)	94 (18,4)	n (%)	0,75
Anexectomia	0	75 (14,6)	M (DS)	0,149
Ingesta mitjana de Calci (g/dia)	750 (170)	743 (246)	M (DS)	0,906
Grau d'activitat física:				0,427
• 0 dies / setmana	1 (5,9)	45 (8,8)	n (%)	
• 1 dia / setmana	11 (64,7)	249 (48,6)	n (%)	
• 5 dies / setmana	5 (29,4)	218 (42,6)	n (%)	
Fàrmacs antiosteoporòtics	7 (41,2)	152 (29,7)	n (%)	0,309
Calci i Vitamina D	13 (76,5)	338 (66,0)	n (%)	0,369
Tamoxifè	3 (17,6)	109 (21,3)	n (%)	0,718
Inhibidors bomba protons	8 (47,1)	180 (35,2)	n (%)	0,313
Glucocorticoides	1 (5,9)	11 (2,1)	n (%)	0,309
ISRS	6 (35,3)	78 (15,2)	n (%)	0,038
Hormones tiroïdals	6 (35,3)	31 (6,1)	n (%)	1
Inhibidors de l'aromatasa	16 (94,1)	444 (86,7)	n (%)	0,711
DMO:				0,619
• Normal	4 (23,5)	120 (24)	n (%)	
• Osteopènia	9 (56,5)	291 (58)	n (%)	
• Osteoporosi	4 (25,0)	91 (18)	n (%)	
IMC: Índex de massa corporal. DMO: Densitat mineral òssia. FC: Fractura de maluc.	M (DS): Mitjana (Desviació estàndard). n (%): Freqüència (%). Fx: Fractures. ISRS: Inhibidors selectius recaptació serotonina.			

Quan es fa la comparació entre les variables de les dones amb fractura nova i les de les dones que no en presenten, s'observa que cap d'aquestes variables mostra diferències significatives.

Entre les diferències de les dones que presenten fractures noves i les que no en presenten, només resulta estadísticament significatiu el fet de prendre el fàrmac inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina.

Les dones que prenen el fàrmac inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina representen un percentatge més alt entre les dones que es fracturen que no pas entre les que no es fracturen: 6 dones (35,3%) enfront de 78 dones (15,20%) entre les que no s'han fracturat ($p= 0,038$).

6.5. FRAX.

6.5.1. Capacitat predictiva d'aparició de fractures de l'eina FRAX.

Es calcula la capacitat predictiva d'aparició de fractures de l'eina FRAX, tenint en compte que l'eina FRAX està dissenyada per a fer la predicció de fractures als 10 anys i a la nostra cohort el temps mitjà de seguiment de les dones és de 4,5 anys. El càlcul es fa mitjançant la ràtio entre les fractures observades i les esperades en el total de dones.

El nombre de fractures observades de maluc es d'1 i les esperades segons FRAX (sense DXA) són 3,27. Això dona una relació observades/esperades de 0,305. Les fractures principals observades són 17 i les esperades són 9,58 segons FRAX (sense DXA) el que dona una relació de fractures observades/esperades de 1,774.

Quan s'incorpora el resultat de la DXA, les fractures de maluc esperades són 2,34 i la ràtio observades/esperades es 0,427.

Quan s'incorporen els resultats de la DXA les fractures principals esperades són 8,43 i la relació observades/esperades es de 2,016.

No es va dur a terme la prova d'Hosmer-Lemeshow, que avalua la bondat d'ajustament entre les fractures observades i les esperades amb l'eina FRAX per el nombre baix de dones amb fractura.

La taula 22 mostra la relació de fractures observades i esperades per FRAX en dones amb fractura nova.

Taula 22. Relació de fractures observades / esperades per FRAX en dones i fractura nova.

Fractura de maluc: 1 pacient amb fractura observada.			
	M	Suma (fx esperada)	R O/E
FRAX sense DXA	0,62 %	3,27	0,3058104
FRAX amb DXA	0,44 %	2,34	0,42735043
Fractura principal: 17 pacients amb fractura observada.			
	M	Suma (fx esperada)	R O/E
FRAX sense DXA	1,81 %	9,58	1,77453027
FRAX amb DXA	1,59 %	8,43	2,01660735
DXA: Densitometria òssia. fx: fractura esperada. R O/E: Ràtio Observada/Esperada. M: Mitjana.			

En el present estudi s'ha observat que hi ha 159 dones que han estat tractades amb fàrmacs antiosteoporòtics. Aquestes dones que han pres fàrmacs antiosteoporòtics representen un 30,1% del total de les dones estudiades.

Quan apliquem el càlcul de la capacitat predictiva d'aparició de fractures de l'eina FRAX al grup de dones que no han estat tractades amb fàrmacs antiosteoporòtics, els resultats són els següents: (taula 23)

- Fractures observades de maluc: presència d'una fractura. Les fractures esperades per l'eina FRAX són 1,93. La relació de fractures observades / esperades és de 0,518.
- Les fractures principals observades són 10 fractures. Les fractures esperades per l'eina FRAX són 6,05. La relació fractures observades / esperades és de 1,652.
- Quan s'incorpora el resultat de la densitometria, les fractures de maluc esperades són 1,2 i la relació observades/esperades és de 0,833.
- Quan s'incorpora el valor de la DXA les fractures principals observades són 10 i les esperades són 5,07. La relació fractures observades/esperades és de 1,972.

Taula 23. Relació de fractures observades / esperades per FRAX en dones amb fractura nova i sense tractament amb fàrmacs antiosteoporòtics.

Fractura de maluc: 1 pacient amb fractura observada.			
	M	Suma (fx esperada)	R O/E
FRAX sense DXA	0,52 %	1,93	0,51813472
FRAX amb DXA	0,32 %	1,2	0,83333333
Fractura major: 10 pacients amb fractura observada.			
	M	Suma (fx esperada)	R O/E
FRAX sense DXA	1,64 %	6,05	1,65289256
FRAX amb DXA	1,37 %	5,07	1,97238659

DXA: Densitometria òssia.
fx: fractura esperada.
R O/E: Ràtio Observada/Esperada.
M: Mitjana.

6.5.2. Capacitat discriminativa.

La capacitat discriminativa de FRAX s'analitza mitjançant la corba AUC-ROC, que ens mostra l'associació entre el risc establert per FRAX i les fractures observades. Els resultats de la corba AUC-ROC per fractura principal per totes les dones de la cohort es mostren a la taula 24 i la representació a la figura 25.

Els resultats que es mostren són:

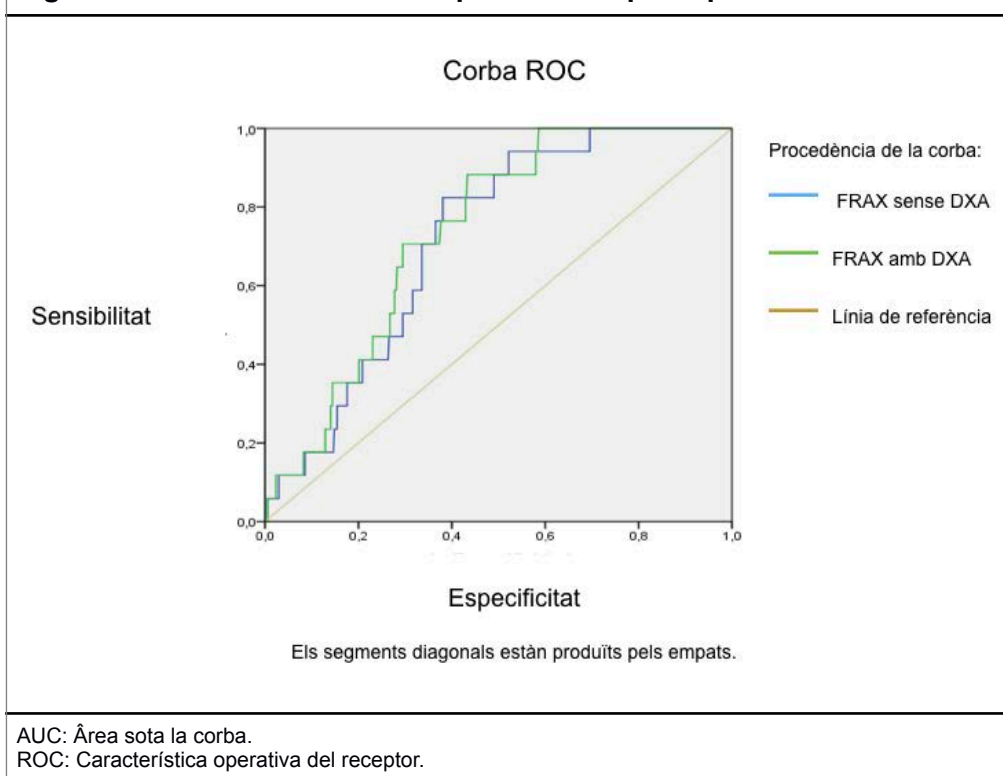
- AUC-ROC: 0,717 (IC95%: 0,629-0,806) amb p-valor 0,02 amb FRAX sense DXA.
- AUC-ROC: 0,736 (IC95%: 0,652-0,821) amb p-valor 0,001 amb FRAX amb DXA.

Taula 24. AUC - ROC de FRAX per fractura principal a totes les dones.

	AUC - ROC	IC	p-valor
Predicció de fx principal amb FRAX sense DXA	0,717	(0,629 - 0,806)	0,002
Predicció de fx principal amb FRAX amb DXA	0,736	(0,652 - 0,821)	0,001

fx: fractura.
AUC: Àrea sota la corba.
ROC: Característica operativa del receptor.
IC: Interval de confiança.

Figura 25. AUC - ROC de FRAX per fractura principal a totes les dones.



Els resultats calculats al grup de dones que no prenen tractament antiosteoporòtic, es mostren a la taula 25 i a la figura 26:

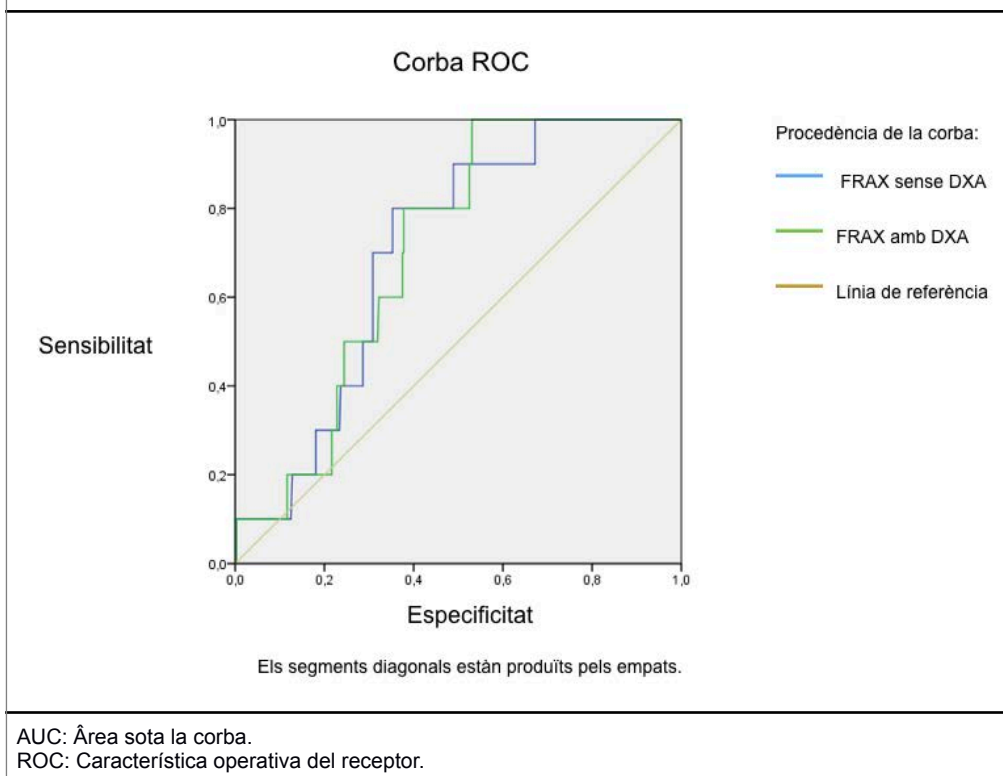
- AUC-ROC: 0,704 (IC 95% 0,589-0,820) amb p valor 0,028 amb FRAX sense DXA.
- AUC-ROC: 0,706 (IC95%: 0,601-0,811) amb p-valor 0,026 quan incloem els valors de DXA.

Taula 25. AUC - ROC de FRAX per fractura principal a les dones sense tractament per l'osteoporosi.

	AUC - ROC	IC	p-valor
Predicció de fx principal amb FRAX sense DXA	0,704	(0,589 - 0,820)	0,028
Predicció de fx principal amb FRAX amb DXA	0,706	(0,601 - 0,811)	0,026

fx: fractura.
AUC: Àrea sota la corba.
ROC: Característica operativa del receptor.
IC: Interval de confiança.

Figura 26. AUC - ROC de FRAX per fractura principal a les dones sense tractament per l'osteoporosi.



6.5.3. Distribució dels nivells de risc de fractura calculats amb FRAX aplicant el model FRIDEX.

El model FRIDEX va proposar els valors de FRAX adients a la població d'aquella cohort per determinar el risc de fractures:

- Risc baix: < 5% de probabilitat de fractura.
- Risc alt: > 7,5% de probabilitat de fractura.
- Risc intermedi: entre 5% - 7,5% de probabilitat de fractura.

Quan apliquem aquesta distribució en el total de dones (529) veiem que durant el període de seguiment es presenten 17 fractures (3,2%). Per nivells de risc, el grup de risc baix de presentar fractures representa un 94,5% de la mostra i presenten un total de 15 fractures, que són el 3% de les dones (IC95%: 1,8 - 4,9). Les dones amb risc intermedi representen el 3,8% i han presentat 1 fractura i representen un 5% (IC95%: 0,9 - 23,6).

Les dones de risc alt de fractura representen un 1,7% i han presentat una fractura que suposa un 11,1% (IC95%: 2 - 43,5). Els resultats es mostren a la taula 26.

Taula 26. Risc de fractura major osteoporòtica calculat amb FRAX. Aplicació dels nivells de risc del model FRIDEX en les dones que han pres IA.					
FRAX sense DXA					
	% mostra	Dones	Dones amb fx	% dones amb fx	95% IC
FRAX < 5	94,53	500	15	3,0 %	(1,8 - 4,9)
FRAX entre 5 i 7,5	3,80	20	1	5,0 %	(0,9 - 23,6)
FRAX > 7,5	1,70	9	1	11,1 %	(2,0 - 47,1)
Total		529	17	3,2 %	(2,0 - 5,1)
FRAX amb DXA					
	% mostra	Dones	Dones amb fx	% dones amb fx	95% IC
FRAX < 5	95,70	506	15	3,0 %	(1,8 - 4,8)
FRAX entre 5 i 7,5	3,2	17	1	5,9 %	1,1 - 27)
FRAX > 7,5	1,1	6	1	16,7 %	(3 - 56,3)
Total		529	17	3,2 %	(2 - 5,1)
FRAX < 5: Risc baix. FRAX entre 5 i 7,5: risc mitjà. FRAX > 7,5: Risc alt.			DXA: Densitometria òssia. fx: fractura òssia. IC: Interval de confiança. IA: Inhibidors de l'aromatasa.		

Quan incorporem els valors de DXA, un 3,2% de les dones presenten una fractura nova (IC95%: 2 - 5,1). En el grup de risc baix hi trobem el 95,7% de les dones que han presentat 15 fractures i que representen un 3% de les dones del grup (IC95%: 1,8. - 4,8). El risc mitjà suposa un 5,9% de les dones que es fracturen (IC95%: 1,1 - 27) i en el nivell de risc alt un 16,7% de les dones es fracturen (IC95%: 3 - 56,3). Els resultats en el grup de dones que no prenen medicaments antiosteoporòtics (n=370) es mostren a la taula 27. Per aquest

total de dones (370) es presenten 10 fractures que són un 2,7% (IC95%: 1,5 - 4,9).

El grup de risc baix són el 95,10% de la mostra i presenten 9 fractures que representen un 2,6% (IC95%: 1,4 - 4,8) i les dones), les de risc mitjà són el 4,10% de la mostra i no presenten cap fracutra nova (IC95%: 0,0 - 20,4) i les de risc alt són el 0,8% de la mostra i presenten una fractura principal que és un 33,3% (IC95%: 6,1 - 79,2).

Taula 27. Risc de fractura major osteoporòtica calculat amb FRAX. Aplicació dels nivells de risc del model FRIDEX en les dones sense tractament per l'osteoporosi (n:370)					
FRAX sense DXA					
	% mostra	Dones	Dones amb fx	% dones amb fx	95% IC
FRAX < 5	95,10	352	9	2,6	(1,4 - 4,8)
FRAX entre 5 i 7,5	4,10	15	0	0,0	(0,0 - 20,4)
FRAX > 7,5	0,80	3	1	33,3	(6,1 - 79,2)
Total		370	10	2,7	1,5 - 4,9)
FRAX amb DXA					
	% mostra	Dones	Dones amb fx	% dones amb fx	95% IC
FRAX < 5	97,3	360	9	2,5	(1,3 - 4,7)
FRAX entre 5 i 7,5	1,9	7	0	0,0	(0,0 - 35,4)
FRAX > 7,5	0,8	3	1	33,3	(6,2 - 79,2)
Total		370	10	2,7	(1,5 - 4,9)
FRAX < 5: Risc baix. FRAX entre 5 i 7,5: risc mitjà. FRAX > 7,5: Risc alt.		DXA: Densitometria òssia. fx: fractura òssia. IC: Interval de confiança.			

6.6. Tamoxifè.

6.6.1. Comparació de la densitometria final entre les dones que prenen tamoxifè i les que prenen inhibidors de l'aromatasa i aparició de fractures noves.

Les dones que han pres tamoxifè són un total de 112 (19,56%). En la població de l'estudi, els tractaments amb Tamoxifè van seguits de tractament amb

inhibidors de l'aromatasa fins a completar els 5 anys en total. L'anàlisi comparatiu de la densitometria final entre les dones que han pres inhibidors de l'aromatasa (n=417) i les que han pres primer tamoxifè i tot seguit han continuat el tractament amb inhibidors de l'aromatasa (n=112) mostra els següents resultats: (taula 28)

- Coll de fèmur: el resultat en g/cm² és de 0,86 (DS: 0,13) per les dones que han pres primer tamoxifè i 0,83 (DS:0,12) per les dones que han pres només inhibidor de l'aromatasa, amb p=0,025.
- Columna vertebral: no canvis significatius.
- Fèmur total: no canvis significatius.

Quan analitzem les diferències entre els dos grups amb valors de T-score els resultats mostren: (taula 28)

- Coll de fèmur: valor de T-score de -0,91 (DS:1,01) en les dones que prenen tamoxifè i T-score de -1,29 (DS: 0,99) en les dones que prenen inhibidors de l'aromatasa, amb p=0,001.
- Columna vertebral. no canvis significatius.
- Fèmur total: no canvis significatius.

Taula 28. Comparació entre les dones que prenen TX amb les dones que prenen IA.				
DMO				
	TX (n:112)	IA (n:417)		p-valor
Columna	1,04 (0,17)	1,04 (0,16)	M (DS)	0,955
Coll de fèmur	0,86 (0,13)	0,83 (0,12)	M (DS)	0,025
Fèmur total	0,89 (0,15)	0,88 (0,12)	M (DS)	0,527
T-score				
	TX (n:112)	IA (n:417)		p-valor
Columna	- 1,11 (1,43)	- 1,07 (1,37)	M (DS)	0,799
Coll de fèmur	- 0,91 (1,01)	- 1,29 (0,99)	M (DS)	0,001
Fèmur total	- 0,82 (0,95)	- 1,01 (1,01)	M (DS)	0,105
DMO: Densitat mineral òssia. IA: Inhibidors de l'aromatasa.		M (DS): Mitjana (Desviació standard). TX: Tamoxifè		

L'aparició de fractures noves són 3 (2,67%) en el grup que ha pres tamoxifè i 13 fractures (2,45%) en el grup que no ha pres tamoxifè (p-valor=1).

7. DISCUSSIÓ.

Les dones afectades de càncer de mama tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa poden presentar osteoporosi. No obstant, les especials circumstàncies d'aquestes dones, tant pel dèficit d'estrògens com per la pròpia medicació, fan que la seva salut òssia tingui unes característiques especials.

En el present treball, en alguns casos es va detectar un error d'inclusió en la cohort. L'error va consistir en la inclusió de dones que no tenien càncer de mama. Aquest error pot haver estat degut a que es va preguntar directament a la pacient mitjançant el qüestionari i es va produir una confusió en el sentit de manifestar la pacient una malaltia neoplàsica en una altra localització anatòmica o bé l'existència d'una malaltia mamària no neoplàsica.

La població que inicialment compleix els criteris d'inclusió ha estat un total de 598 dones. Malgrat això, al llarg dels primers mesos de l'estudi 69 dones van abandonar el tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. Per aquest fet s'han hagut d'excloure de l'estudi al no complir els criteris d'inclusió. La suspensió voluntària per part de les pacients del tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa ha estat un fenomen relativament baix en el nostre estudi i ha afectat un 11,53% dels casos. Aquesta proporció és molt similar al 13,8% d'abandonaments del tractament amb inhibidors de l'aromatasa que descriu Eastell a l'assaig clínic ATAC (estudi Anastrozol) [152]. L'abandonament de la teràpia amb inhibidors de l'aromatasa representa en el nostre estudi una adherència al tractament d'un 88,47%. Aquesta xifra és superior al 79,9% de l'estudi de Goss a l'assaig clínic MA.17 (que fa referència a l'adherència al letrozol [123]) i encara més superior a la mitjana d'adherència observada en les prescripcions per malalties cròniques no oncològiques que és d'un 50% [129,153].

La majoria dels abandonaments de la teràpia amb inhibidors de l'aromatasa són motivats per efectes secundaris com poden ser les artràlgies, cansament, sudoracions i l'aparició de nàusees.

La població inclosa en l'estudi, les dones amb càncer de mama que prenen inhibidors de l'aromatasa i que se'ls practica una densitometria, és una

població especial per dos importants raons:

- En primer lloc, la pròpia malaltia de base que representa el càncer de mama. El diagnòstic del càncer de mama ja condiciona que siguin unes pacients amb una alta adherència al tractament.
- En segon lloc, una circumstància que fa especial la població de l'estudi és el tractament amb els fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. El fet d'explicar a les pacients, a l'inici del tractament, les possibles repercussions sobre l'os, és un reforç positiu per acudir als controls i a les exploracions densitomètriques periòdiques [154].

La població estudiada, un cop excloses les pacients que han abandonat el tractament amb inhibidors de l'aromatasa, ha estat de 529 dones.

Les 529 dones de la població inclosa tenen una edat mitjana de 64,07 anys (DS:11,31) situant-se la mediana en els 63 anys. S'ha observat que un 75% de les dones incloses es troben per sota dels 72 anys d'edat. Aquesta edat va en concordança amb la mitjana d'edat que es descriuen en els estudis de fractures relacionades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa, com és el cas de l'estudi de Bouvard en el qual la mitjana d'edat és de 63,8 anys [109].

Contrastant les dades amb les de l'estudi de la cohort FROCAT (Factors de Risc d'Osteoporosi de Catalunya), que és una cohort en la que s'estudien els factors de risc d'osteoporosi de la població general, trobem que en aquesta cohort la població és més jove: l'edat mitjana és de 59 anys i el 80% de la població són menors de 65 anys [155].

L'edat de les dones incloses en el nostre estudi també és superior a l'edat mitjana de 61 anys de la població de la cohort FRIDEX, que és d'on prové la nostra població [144,155].

Les dones afectades de càncer de mama d'edats més joves i en una situació premenopàusica, són tributàries al tractament amb tamoxifè i no a una teràpia amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. Per aquest motiu, les dones joves afectades de càncer de mama no han estat incloses en el nostre estudi. Aquesta circumstància podria explicar l'edat més elevada de la nostra cohort respecte a les altres poblacions estudiades en treballs del nostre entorn sobre osteoporosi.

La població de dones incloses en l'estudi pren una mitjana diària de calci amb la dieta de 740 grams (DS: 244), molt per sota de la quantitat diària recomanada que es troba entre 1000 - 1200 mg al dia. Hi ha certes discrepàncies entre els estudis que avaluen si una dieta amb un correcte aport de calci evita el risc de fractures. Bolland va dur a terme una revisió sistemàtica i va analitzar 2 assajos clínics i 58 estudis de cohorts. El resultat va ser neutral quan es va estudiar la relació entre la ingesta de calci i l'aparició de fractures osteoporòtiques [156]. La ingesta de calci no està associat a risc de fractures i no hi ha evidència que l'augment de la ingesta de calci previngui les fractures. No obstant això, és important assolir un bon aport de calci i vitamina D fins als 20-30 anys d'edat: Aquest correcte aport és el que condicionarà una bona arquitectura òssia durant la maduresa de l'individu [147].

El tractament per prevenir la destrucció òssia que trobem prescrit amb més freqüència a les dones amb càncer de mama que rebran inhibidors de l'aromatasa, és la suplementació amb un complex de calci + vitamina D. Aquesta teràpia la trobem en un 66,4% dels casos. Hadji i col.laboradors, a la "Guia per a la protecció òssia en dones amb càncer de mama que prendran inhibidors de l'aromatasa", recomanen suplementar totes les dones que iniciaran el tractament amb inhibidors de l'aromatasa [117]. En cas que la recomanació s'hagués fet a totes les dones de l'estudi, el seguiment d'un 66,4% podem dir que és elevat. El suplement de calci i vitamina D, tot i no ser un tractament oncològic, pot ser que les dones l'associïn a la malaltia neoplàsica i per això el seguiment del tractament és elevat [117, 153].

L'altra recomanació de Hadji i col.laboradors a la seva guia és tractar amb fàrmacs antiosteoporòtics els casos amb T-score inferior a -2 i els casos amb 2 o més factors de risc per fractura, un dels quals pot ser T-score inferior a -1,5. En el nostre estudi serien candidates a tractament amb antiosteoporòtics les dones amb osteoporosi (16,6%) i una part de les que presenten osteopènia (que són 55,2%). No tenim coneixement que quines de les dones amb osteopènia presenten també algun factor de risc per fractura. Segurament el

30,1% de les dones tractades amb antiosteoporòtics és mes baix del que hauria de ser.

Destaca un 15,9% de les dones que són tractades amb inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. Sent aquests fàrmacs indicats pels estats depressius, una possible explicació de la seva prescripció seria que s'han pautat per tractar els trastorns d' ànim que acompanyen a les malalties neoplàsiques. Una repercussió negativa és l'efecte sobre l'estat d'alerta que poden provocar aquests fàrmacs, augmentant el risc de fractura.

Dins de la població estudiada, els fàrmacs inhibidors de l'aromatasa que han pres les dones que han entrat a l'estudi, s'han desglossat en els diferents tipus utilitzats en la pràctica clínica actual. El letrozol és el més utilitzat, en un 78,9% de les dones, molt per sobre de l'anastrozol i l'exemestà. És el fàrmac utilitzat actualment en el nostre medi com a primera opció, tal i com es mostra en estudis del nostre àmbit [110]. El letrozol és considerat el més potent dels inhibidors de l'aromatasa. Malgrat això, no està demostrat que la major potència es tradueixi amb millor efectivitat clínica [122,123].

Els primers mesos de l'estudi, entre les dones que havien complert els criteris d'inclusió i se'ls feia seguiment, n'hi ha 69 que abandonen el tractament amb els fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. Aquestes han estat excloses perquè no complien un dels criteris d'inclusió (haver fet tractament amb inhibidors com a mínim durant 6 mesos). Aquesta circumstància ens ha ofert l'oportunitat de comparar dos grups de dones: les que prenen inhibidors de l'aromatasa i les que no en prenen. Cal tenir present, que el criteri de prendre o no prendre inhibidors de l'aromatasa ha estat per iniciativa de la pacient, no mèdic.

Entre els factors de risc de presentar fractura osteoporòtica inclosos en l'eina FRAX les dones que prenen inhibidors de l'aromatasa, respecte a les que no en prenen, són més grans d'edat, més baixes, pesen més i tenen un IMC més alt. Per contra, presenten en menor percentatge antecedents familiars de fractura de maluc i en menys proporció de menopausa precoç i prenen en mes casos suplementes de calci i vitamina D.

L'edat de la població estudiada és més avançada que la d'estudis amb població general. La mediana es situa a nivell dels 63 anys. Per tant, pràcticament la meitat de les dones de l'estudi tenen més de 65 anys, que és l'edat a partir de la qual en la població general es considera que augmenta el risc de fractura osteoporòtica.

La dada d'IMC elevat s'ha d'interpretar amb cautela, pot estar condicionada per una fractura vertebral no diagnosticada.

L'osteoporosi secundària queda representada pel fet de prendre fàrmacs inhibidors de l'aromatasa.

No tenim informació sobre la presència d'artritis reumatoide, una mancança a ressaltar a l'hora de valorar els factors de risc de fractura.

La condició de fumadora (9,07%) pot estar infravalorada pel fet de no tenir en compte les dones ex-fumadores i tampoc queda recollida la intensitat de l'hàbit pel que fa a nombre de cigarretes al dia i els anys de fumadora.

Estàn poc representats els factors de risc: la presa de glucocorticoides (2,3%), la ingesta excessiva d'alcohol (0,75%), els antecedents personals i familiars de fractura (4,9% i 4,4% respectivament) .

S'ha considerat com a fractura prèvia o antiga a aquella fractura que ja és present abans de la inclusió en l'estudi. Tenim 34 fractures prèvies documentades que es concentren en 26 dones. Aquestes 26 dones amb la presència de fractures prèvies representen un 4,91% de la població estudiada. Dins de les fractures prèvies, la prevalença de la fractura vertebral és d'un 1,89% en fase d'inici de l'estudi. En els estudis en els que es fa una cerca activa de la presència de fractura vertebral amb estudis radiològics, s'observa que la prevalença de fractura vertebral prèvia és més elevada [157]. Això, contrasta amb el nostre estudi en que la prevalença de fractura vertebral prèvia és més baixa.

En altres estudis també s'observen prevalences elevades de fractura prèvia osteoporòtica en general, com és el cas d'un 18,91% en la cohort FRIDEX [55]. La població de la cohort FRIDEX la formen persones derivades per a practicar una DXA tant per sospita clínica com per control evolutiu d'una osteoporosi. Això explicaria la prevalença més alta de fractures antigues de la cohort

FRIDEX.

La nostra població inclosa en l'estudi, que és un subgrup de la cohort FRIDEX, és derivada a practicar una densitometria òssia com un control previ abans d'iniciar un tractament amb fàrmacs inhibidors d'aromatasa. La densitometria en aquest cas es fa per conèixer la situació basal de la massa òssia abans de la teràpia amb els inhibidors de l'aromatasa i no per la sospita clínica d'osteoporosi.

A l'assaig clínic BIG 1-98, on la població de l'estudi la formen dones amb càncer de mama a les que es farà un tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa, les fractures prevalents a l'inici de l'estudi van ser d'un 3,7% [122]. La nostra població té més similituds amb la d'aquest últim estudi que no pas amb la població de la cohort FRIDEX, ja que són dones sense sospita de pèrdua òssia basal.

Les fractures han estat contrastades amb els registres electrònics disponibles i s'ha tingut molta cura en discriminar les fractures que podien haver estat produïdes per un accident d'alt impacte de les fractures produïdes per fragilitat. Per tant, només s'han donat com a vàlides les fractures per fragilitat. Aquest fet es pot considerar una fortalesa de l'estudi i podria explicar el baix nombre de fractures que es van considerar com a vàlides.

Especialment interessant és el cas de les fractures vertebrals. Hem trobat 10 fractures vertebrals prevalents, el que suposa un 1,89% de les dones. Hem de tenir en compte que són fractures comprovades específicament i això pot fer que siguin menys nombroses que les referenciades en altres estudis [157].

Un altre motiu de l'observació d'un nombre baix de fractures pot ser degut a que algunes fractures com les vertebrals poden passar desapercibudes i ens podem trobar amb una situació d'infradiagnòstic en el cas de la fractura vertebral. Bouvard i col·laboradors, van dissenyar un estudi específic per detectar les fractures vertebrals mitjançant la pràctica d'un estudi radiològic de la columna vertebral. Així, la prevalença va ser més alta, de l'ordre d'un 20% [157].

Aquest fet és important ja que el fet de presentar una fractura vertebral és un factor de risc important per presentar una nova fractura osteoporòtica de qualsevol localització [14].

Les dones que presenten fractures antigues són més grans d'edat i tenen un pes més elevat que les que no en presenten. També prenen més fàrmacs antiosteoporòtics, suplementes de calci i vitamina D i presenten una proporció més elevada d'osteoporosi.

En canvi no trobem cap factor que discrimini entre les dones que presenten fractures noves respecte a les que no en presenten. Sí que crida l'atenció el baix percentatge de dones tractades amb fàrmacs antiosteoporòtics, un 41% en les que presenten una fractura nova. Segons les recomanacions de Hadji, la presència de fractura juntament amb un altre factor de risc (com pot ser l'edat >65 anys) ja pot indicar el tractament antiosteoporòtic.

A l'inici de l'estudi i segons els criteris de l'OMS, la nostra sèrie presenta osteoporosi en 16,6% de les dones, osteopènia en el 59,6% i normalitat en el 24,8%. Aquestes proporcions són comparables a l'estudi de Servitja i col·laboradors (17,7%, 60,1% i 22,2% respectivament) [126].

En el nostre estudi, en 335 casos es disposa d'una densitometria de seguiment i s'han comparat les dades entre les dues exploracions. El temps mitjà entre les dues exploracions és de 35,1 mesos (DS 17,1).

L'evolució de la densitometria entre la primera i la segona exploració avaluada en el grup de dones que prenen inhibidors de l'aromatasa mostra canvis significatius a les tres localitzacions quan es mira en T-score.

La comparació de la T-score inicial-final en el grup de dones que prenen inhibidors de l'aromatasa mostra canvis significatius en les tres localitzacions.

També es mostren canvis a nivell de la columna en les dones no tractades amb inhibidors de l'aromatasa. Quan s'analitzen els resultats densitomètrics es dona per vàlid el valor més baix de les 3 localitzacions, per tant podem considerar que també es mostren canvis entre les que no prenen inhibidors de l'aromatasa [117].

Rodríguez-Sanz, exposa en el seu estudi que hi ha una base genètica (certs polimorfismes del gen CYP-11A1) que podria explicar en part aquesta influència en l'evolució de la densitometria en les dones amb càncer de mama tractades amb inhibidors de l'aromatasa [107].

Quan s'avalua l'evolució de T-score en funció del temps de tractament amb

inhibidors de l'aromasa, no hi ha una clara associació entre l'evolució de T-score i els anys de consum o no d'inhibidors de l'aromasa.

La mitjana de les diferències entre T-score inicial i T-score final de totes les dones tractades mostra homogeneïtat. Igualment és homogènia la distribució en el grup de dones no tractades.

La comparació entre les mitjanes de la diferència entre T-score inicial i final entre el grup de dones tractades i les no tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromasa no mostra diferències quan s'analitzen les dades crues, i tampoc quan s'analitza en funció de T-score inicial.

Quan l'anàlisi es fa en funció de l'edat, IMC, T-score inicial i antecedents personals de fractura osteoporòtica, malgrat no mostrar diferències, sí que és gairebé significatiu a nivell de columna vertebral entre les dones tractades i les no tractades. L'efecte dels inhibidors de l'aromasa és més evident sobre l'os trabecular i per tant es manifesta a nivell de columna tal i com ha descrit Eastell i Prieto-Alhambra en els respectius estudis [111,112]. Possiblement, si s'allargués el temps de seguiment, aquesta diferència entre els dos grups seria més evident. De tots els factors predictors de fractura osteoporòtica en dones amb càncer de mama, s'han inclòs aquests en l'anàlisi perquè són els que tenen major representació en la nostra població.

En el nostre estudi s'ha tingut en compte estrictament l'antecedent de fractura osteoporòtica d'algun dels progenitors i en canvi en altres estudis han considerat com a vàlid tant la presència de fractura en els progenitors com la presència d'osteoporosi [158].

S'ha calculat la capacitat predictiva de fractures de l'eina FRAX mitjançant la raó fractures observades/esperades.

Per tal d'evitar un possible biaix dels fàrmacs antiosteoporòtics, es van excloure les dones que prenen o havien pres fàrmacs per l'osteoporosi.

La capacitat predictiva de fractures del nostre estudi no és valorable en la localització de la fractura de maluc degut al nombre baix de fractures observades (una sola fractura).

En el cas del total de les fractures principals, s'observen 1,62 vegades més fractures de les esperades segons els càlculs de FRAX. Quan incorporem el

valor de la DXA s'observen que les fractures principals són 1,97 vegades les observades. No hem calculat l'interval de confiança per la baixa prevalença de fractures observades.

Aquest resultat fan pensar que la capacitat de l'eina FRAX per predir fractures per fragilitat en les dones amb tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa de la cohort FRIDEX, és baixa.

Aquests resultats són similars als realitzats en el nostre àmbit a la cohort FRIDEX i a l'estudi ECOSAP, el primer realitzat a l'àmbit d'atenció primària i el segon hospitalària [1,22].

S'han apuntat varies raons fonamentals per explicar aquests resultats:

- En primer lloc: el pes que tenen els factors de risc que inclou el FRAX. Possiblement la capacitat d'influència en l'aparició de fractures varia segons la intensitat d'aquests factors, com per exemple el temps, les dosis de glucocorticoides i el grau de fumador, etc.
- En segon lloc: hi ha situacions observades de risc de patir fractures no comptabilitzades en el FRAX. Aquestes situacions de risc han demostrat la seva influència en l'aparició de fractures. Per exemple, les caigudes a l'any previ a la presentació de la fractura, tal i com ho demostren els estudis d'Azagra [144].
- La població espanyola de la qual es van obtenir les dades per incloure en el FRAX (inicialment), no era representativa de la població estudiada.

En la població estudiada, tenim la possible influència dels medicaments inhibidors de l'aromatasa. Tot i això, no podem concloure que siguin els principals causants de l'aparició de fractures més del doble de les esperades per FRAX. El tractament amb inhibidors de l'aromatasa es pot comportar com un element que condicioni una osteoporosi secundària (com ho poden fer per exemple malalties que donen malabsorció i menopausa precoç).

Els resultats s'han d'interpretar amb cautela, ja que el temps de seguiment ha estat de 4,5 anys i la taula FRAX està dissenyada per calcular el risc als 10 anys. S'ha estimat una progressió lineal del risc al llarg dels anys i s'ha fet una adaptació proporcional al temps de seguiment.

Quan la predicció es fa per a totes les dones incloses en l'estudi, incloent les

que prenen medicaments per l'osteoporosi que són 159 dones (30,1%), els resultats són similars. També apunta a una asseveració semblant McClung en el seu treball, en el sentit que les prediccions per FRAX no varien tant si incloem les dones tractades per l'osteoporosi com si no les incloem.

McClung conclou que només les dones amb un risc de fractura elevat i amb tractament amb fàrmacs antiosteoporòtics durant un temps llarg (més de 5 anys) amb una alta adherència al tractament, presenten un risc de fractura menor que el risc esperat [159].

No es va dur a terme la prova d'Hosmer - Lemescow per avaluar la bondat d'ajustament entre les fractures observades i les esperades amb l'eina FRAX degut al baix nombre de fractures observades en l'estudi.

En el nostre estudi hem utilitzat l'eina FRAX per calcular la predicció de fractura als 10 anys. Això s'ha fet a través de l'aplicatiu i utilitzant els factors de risc clínics per fractura osteoporòtica, i no només la densitometria òssia, tal i com s'havia fet fins fa poc temps.

Hem fet l'anàlisi de la capacitat discriminativa d'aquesta eina FRAX per valorar la seva capacitat per identificar les persones amb risc més elevat de fractura per fragilitat.

En el nostre estudi hem aplicat l'AUC - ROC (Area Under Curve - Receiver - Operating Characteristic), ja que hem considerat que és una eina molt utilitzada internacionalment en els estudis de fractures per fragilitat.

Es compara la capacitat discriminativa de FRAX per predir fractures per fragilitat respecte a la capacitat que mostra la DXA.

Per interpretar els resultats es té en compte si la corba és molt propera a l'1 (el que indica una capacitat de predir fractures excel·lent) o si, al contrari, s'apropa al 0,5 (situació que indica que la probabilitat de fractura pot ser deguda a l'atzar) [160].

En el nostre estudi hem fet l'anàlisi entre les dones que no prenen medicaments antiosteoporòtics i després a totes les dones. En el primer cas, sense les dones que prenen medicaments antiosteoporòtics, l'anàlisi ROC mostra una AUC per fractura principal de 0,704 (IC95%:0,589-0,820) i per FRAX afegint el valor de T-score de la densitometria de 0,706 (IC95%:

0,601-0,811).

Quan incloem totes els dones, l'anàlisi ROC mostra una AUC de 0,717 (IC95%: 0,629-0,806) i afegint el valor de T-score de 0,736 (IC95%: 0,652-0,821).

Aquest resultat mostren una bona capacitat discriminativa de l'eina FRAX per predir fractures. Aquesta troballa és important per prendre la decisió de començar un tractament per evitar fractures osteoporòtiques, independentment del resultat de la DXA. La seva aplicació seria d'una gran utilitat per prendre la decisió de tractar en àrees o territoris que no tenen gaire accessibilitat a la realització d'una densitometria òssia.

El model FRIDEX estableix un llindars de risc de fractura segons FRAX més adequats a la nostra població, ja que s'ha validat en el nostre territori [4,55].

Quan apliquem el model FRIDEX a la població de l'estudi, trobem la majoria de la població, un 94,53%, en el nivell de risc baix (FRAX < 5) i un 3% d'aquesta població presenta fractures. En el risc alt (FRAX > 7,5) s'hi situa un 1,7% de la població i d'aquestes dones un 11,1% presenta fractura.

Quan incorporem el valor de la DXA per a calcular el FRAX hi ha menys dones en el grup de risc elevat i el percentatge d'aquestes que presenten fractures són un 16,7%.

Si fem els càlculs sense les dones que fan tractament antiosteoporòtic, el nivell de risc elevat té un 0,8% de la població però un terç presentaran fractures. Aquests resultats són similars al incorporar els valors de la DXA.

Per tant, al ser un càlcul predictiu de fractures als 10 anys per valorar la necessitat d'iniciar tractament amb fàrmacs antiosteoporòtics, és millor no incloure les dones que ja prenen fàrmacs antiosteoporòtics. En fer-ho així hem observat que els resultats són similars al fer el càlcul sense DXA que amb DXA. Aquest resultat posen en evidència que, per evaluar el risc de fractura i prendre una decisió terapèutica adequada, pot ser més important la valoració dels factors de risc per fractura osteoporòtica que no pas la pròpia densitometria [161].

En el nostre estudi, hem assumit una progressió lineal del risc calculat per FRAX al llarg del temps, ja que el càlcul de FRAX és per predir fractura als 10 anys i el seguiment en el nostre estudi és de 4,5 anys.

En 112 dones (21,20%) es va fer tractament primer amb tamoxifè i tot seguit amb un fàrmac inhibidor de l'aromatasa. Aquest tractament es va fer fins a completar cinc anys de tractament entre els dos fàrmacs.

La comparació densitomètrica entre les dones que han pres primer tamoxifè i després inhibidors de l'aromatasa mostra millors valors densitomètrics a nivell de coll de fèmur (tant en T-score com en g/cm²) que les que només han pres inhibidors de l'aromatasa. Això va en concordança amb la bibliografia, que descriu menys dany ossi amb tractament amb tamoxifè que no pas amb inhibidors de l'aromatasa [110].

En canvi, l'estudi de Servitja i col·laboradors mostra que la pèrdua òssia als 2 anys de tractament amb inhibidors de l'aromatasa és més gran per les dones que primer han pres tamoxifè, tot i que després de 3 anys de seguiment les pèrdues densitomètriques són similars en els dos grups (tamoxifè més inhibidors de l'aromatasa versus només inhibidors de l'aromatasa).

Els resultats finals de les densitometries s'igualen al llarg del temps amb un temps de seguiment de 3 anys [125].

Les dones que prenen tamoxifè tenen una incidència de fractura de 2,67% i les dones que no n'han pres del 2,45% (p=1).

Segons Bouvard, el tractament previ amb tamoxifè no té impacte en la incidència de fractures en les persones que prenen inhibidors de l'aromatasa [109]. El treball de Body mostra resultats contraris, amb una incidència de fractures entre un 33% i un 43% més elevada en les dones que han pres inhibidors de l'aromatasa respecte a les que han pres primer tamoxifè. Possiblement, el temps de seguiment del tractament amb inhibidors de l'aromatasa influeixi en els resultats [127].

Limitacions i forteses de l'estudi.

El període de seguiment de 4,5 anys pot ser curt pels objectius proposats. Els càlculs de risc de patir una fractura osteoporòtica aplicant l'eina FRAX, encara que estan estandarditzats a 10 anys, es consideren de progressió lineal i es podran inferir, amb cautela, els resultats d'aquest estudi a 5 anys.

No s'ha recollit si les pacients han rebut tractament amb radioteràpia o

quimioteràpia, no podem saber quina influència poden aquests factors.

No s'ha tingut en compte malalties òssies importants, deformitats, artrosi importants, que poden alterar el resultat de la DMO.

No s'ha tingut en compte si les pacients són portadores d'una pròtesi de maluc. L'índex de massa corporal pot estar esbiaixat en el cas d'un aixafament vertebral. Aquesta circumstància dóna una disminució de l'alçada i un augment de l'IMC. Es pot perdre la informació d'IMC baix, factor que pot condicionar risc de fractura.

En relació al compliment de la medicació prescrita no existeix un sistema infal·libre per conèixer el compliment de la medicació. El més proper seria la determinació dels nivells plasmàtics que seria inviable en un estudi epidemiològic d'aquestes característiques. Com que es tracta d'una variable de gran valor per l'estudi s'ha fet un seguiment de la medicació prescrita mitjançant els registres informàtics incorporats a la història clínica del centre d'atenció primària. Aquesta pot ser una fortalesa.

Un altra potser el fet que la incidència de la fractura autoreportada per les pacients pot estar sotmesa a un biaix de memòria. Per aquest motiu, en tots els casos, s'ha procedit a una revisió de l'història clínica de l'hospital i de l'atenció primària durant el període d'estudi. No ha pogut ser així amb el cas de fractura dels progenitors, en que ens hem hagut de refiar del relat de la pacient.

8. CONCLUSIONS.

1. La població de dones amb càncer de mama de la cohort FRIDEX que començaran una teràpia amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa i són derivades a practicar una densitometria òssia, tenen una mitjana d'edat de 64 anys i un 25% són majors de 72 anys.
2. La salut òssia de les dones de la cohort FRIDEX que començaran tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa es d'osteoporosi en un 16,6% i osteopènia en 58,6%, el que fa un total de no-normalitat de 75,2% dels casos. Només un 30,1% de les dones són tractades amb fàrmacs antiosteoporòtics.
3. L'evolució densitomètrica al llarg del seguiment del tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa mostra canvis significatius a les 3 localitzacions analitzades: millora a nivell de columna lumbar i empitjora a coll del fèmur i fèmur total. Aquests resultats són estadísticament significatius.
4. Malgrat aquests canvis densitomètrics, la incidència de fractures durant el tractament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa és baixa.
5. Entre els factors de risc per fractura osteoporòtica en les dones amb càncer de mama tractades amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa de la cohort FRIDEX, destaquen l'edat i l'índex de massa corporal alt.
6. No hem identificat factors clínics ni demogràfics de risc per a fractura osteoporòtica en les dones que han presentat fractures noves. Tot i així, aquestes fractures han estat poques si ho comparem amb les dades de la bibliografia.
7. La capacitat predictiva de l'eina FRAX per predir fractures osteoporòtiques en les dones amb càncer de mama que prenen fàrmacs inhibidors de l'aromatasa és baixa.

8. En la població estudiada, l'eina FRAX mostra una bona capacitat discriminativa per predir fractures als 10 anys.
9. Per avaluar el risc de fractura de les dones de la cohort FRIDEX que tenen càncer de mama i prendran fàrmacs inhibidors de l'aromatasa, els factors de risc poden ser més útils que els valors densitomètrics.
10. En el nostre estudi les dones que prenen tamoxifè seguit de fàrmacs inhibidors de l'aromatasa presenten millors valors en la densitometria òssia final que les dones que fan el tractament únicament amb fàrmacs inhibidors de l'aromatasa. No hem trobat diferències en la incidència de fractures al llarg del tractament entre els dos grups.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Kanis J, Borgstrom F, Loret C, Johanson H, Johnell O, Janson B. Assesment of fracture risc. *Osteoporos Int.* 2005;16:1780-5.
2. World Health organization: assessment of Fracture Risk and its applicatioonto screening for postmenopausal Osteoporosis. Report of WHO Study group in Technical Report Series 843:1-1299. Geneva Switzerland;1994.
3. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:595-603.
4. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez J, Casado E, Encabo G, Zwart M. Umbrales de FRAX^R para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin.* 2015;144:1-8.
5. Kanis J, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Internal.* 2008;19:399-428.
6. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 2005;10:175-7.
7. Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin.* 2001;116:86-8.
8. Leslie WD, Morin SN. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:440-6.
9. Kanis JA, Johnell O, De Lart C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A metanalysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35:375-82.
10. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001.Feb14;285(6): 785-95.
11. Estrada MD, Ferrer A, Borràs A, et al. Guia per a la indicació de la densitometria òssia en la valoració del risc de fractura i en el control evolutiu de l'osteoporosi. Actualització desembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 2006. GPC01/2006.
12. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *Ann Med Intern.* 2002;19:389-95.
13. Herrera A, Martínez AA, Fernández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006;30:11-4.
14. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2003;14:520-4.
15. Vargas F, Pérez A, López JR. Osteoporosis. *AMF.*2010;6(5): 240-251

16. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD001155.
17. Malabanan AO, Rosen HN, Vokes TJ, Deal CL, Alele JD, Olinginski TP, et al. Indications of DXA in women younger than 65 years and men younger than 70 years: The 2013 Official Positions. *J Clin Densitom.* 2013;16:467-71.
18. 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 (EVOS). *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010-8.
19. Naves Díaz M, Díaz-López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata-Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin.* 2000;115:650-3.
20. León F, Bonis J, Bryant V, Herrero S, Jamart L, Díaz A. Prevención de fractura osteoporótica en España: uso de fármacos antes y después de una fractura de cadera. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2015;2:54-62.
21. Hooven FH, Adachi D, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009;20:1107-16.
22. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin.* 2004;123:85-9.
23. Wilfred C, Peh G, Gigula LA, Dallas D, Peck MD. Percutaneous Vertebroplasty for Severe Osteoporotic Vertebral Body Compression Fractures. *Radiology.* 2002; 223:121-126.
24. Phillips Frank M. Minimally Invasive Treatments of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *SPINE.* 2003; 28(15):45-53.
25. Domingo T, Mayoral V, Casals M, Serrano A, Miguel M, Sabaté A. Ultrasound-guided Puncture: Applications in a Chronic Pain Clinic. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2010; 57: 431-38.
26. Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Álvarez S, et al. ECOSAP. Fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin.* 2006;127:401-4.
27. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1267-74.
28. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp SK. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 22;2:CD000521.

29. Unidades de prevención de caídas y de fracturas osteoporóticas. Propuesta del grupo de osteoporosis, caídas y fracturas de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Duaso E, Casas A, Formiga F, Lázaro del Nogal M, Salvà A, Marcellán T, Navarro C. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;(5):268-274.
30. Herrera M, Rodríguez E, Alvisa JC, Pais JL. Listado de comprobación al alta en la prevención de nuevas fracturas osteoporóticas de cadera. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2013 5;1:7-14.
31. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2010;21:53-60.
32. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16:2013-7.
33. Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S, et al. ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:357-65.
34. Den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:233-40.
35. Tarride JE, Burke N, Leslie WD, Morin S, Adachi J, Papaioannou A. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatrics.* 2016;16:84.
36. Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgström F, Nicholson G, Shore Lorenti C, Stuart AL. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporos Int.* 2015;26:1781-90.
37. Gonzalez M, Escobar A, Bilbao A, Herrera-Espineira C, Garcia-Pérez L, Aizpuru F. A prospective study of the association of patient expectations with changes in health-related quality of life outcomes, following total joint replacement. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2014;15:248.
38. Caamaño M, Graña J, Hernández I, Mosquera JA, Romero S. Osteoporosis. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. *Galicia Clin.* 2014;75 (Supl.1): S5-S23.
39. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. *Semergen.* 2010;36:27-30.
40. Bifosfonatos y Riesgo de Fracturas Atípicas de Fémur. AEMPS. 15/abril/2011. www.aemps.es. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

41. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures key to evidence statements and recommendations. Edinburgh: SIGN;2015./pdf/SIGN 142.pdf. Consultat el 22/05/2017.
42. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res.* 2011;26:993-1001.
43. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Res.* 2009;24:1095-1102.
44. Abrahamsen B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, Eastell R. Risk of hip, subtrochanteric, and femoral shaft fractures among mid and long term users of alendronate: nation wide cohort and nested case-control study. *BMJ.* 2016;353:i3365.
45. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX[®]. *Bone.*2010;47:729-35.
46. Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración. AEMPS. 24/julio/2012. www.aemps.es. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Consultat el 22/05/2017.
47. Medicines Agency recommends limiting long-term use of calcitonin medicines. EMA (Agencia Europea del Medicamento). Julio de 2012. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?>. Consultat el 22/05/2017.
48. Ranelato de estroncio: riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. . AEMPS. Noviembre/2007. www.aemps.es. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Consultat el 05/04/2017.
49. Ranelato de estroncio: riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. AEMPS. Marzo /2012. www.aemps.es. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Consultat el 05/04/2017.
50. Ranelato de estroncio: la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. AEMPS. Enero/2014. www.aemps.es. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Consultat el 05/04/2017.
51. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Ludwig JA. Of mice and men: divergen risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010;21:1041-45.
52. Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, Boonen S, Bruyère O, Cacoub P, Cooper C, Diez-Perez A, Duder J, Fielding RA, Harvey NC, Hilgsmann M, Kanis JA, Petermans J, Ringe JD, Tsouderos Y, Weinman J, Reginster JY. Management of osteoporosis of the oldest old. *Osteoporos Int.* 2014;25:2507-29.
53. Azagra R, Roca Encabo, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX[™] tool, the WHO algorithm to predic osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and

- predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
54. Poku EK, Towler MR, Cummins NM, Newman JD. Developing novel prognostic biomarkers for multivariate fracture risk prediction algorithms. *Calcifield Tissue International.* 2012;91:204-14.
 55. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:30.
 56. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-97.
 57. Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo G, Casado E, Aguyé A, Díez-Pérez A. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin.* 2011;136:163-9.
 58. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G. Differences in the predictive values of the FRAX™ tool between the Spanish and United Kingdom population and considerations about the intervention threshold. *Med Clin.* 2011;137:713-4.
 59. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1109-17.
 60. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
 61. Fraser LA, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX tool: A population-based report from CaMos. *Osteoporos Int.* 2011;22:829-37.
 62. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. National osteoporosis guideline group: Case finding for the management with FRAX assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395-408.
 63. Leslie WD, Berger C, Langsetmo L. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int.* 2011;22:1873-83.
 64. Colina F, Pilas M, Lora D. Análisis de la supervivencia del cáncer de mama durante el decenio 1999-2008 en un Hospital Público de Madrid. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2012;86:589-600.
 65. Sala M, Salas D, Zubizarreta R, Ascunce N, Rué M, Castells X, et al. Situación de la investigación en el cribado de cáncer de mama en España: implicaciones para la prevención. *Gac Sanit.* 2012;26:574-81.

66. Serral G et al. Satisfacción y expectativas de las mujeres participantes y no participantes en el programa de detección precoz de cáncer de mama de Barcelona tras 10 años de funcionamiento. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84:717-29.
67. Pérez Lacasta M et al. Evolución de la mortalidad por cáncer de mama y diseminación de la mamografía de cribado en Cataluña: Un análisis por regiones sanitarias. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84:691-703.
68. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, et al. Family history and risk of breast cancer: nurses health study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:1097-104.
69. Cybulski c, Wokolorczyk D, jakubowska A, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3747-52.
70. Malone KE, Daling JR, Doody Dr, et al. Family history of breast cancer in relation to tumor characteristics and mortality in a population-based study of young women with invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2560-71.
71. Folkerd E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast*. 2013;22:S38-43.
72. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. *Human Genetics*. 2008;124:31-42.
73. Goodwin OJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2012;30:19-26.
74. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer*. 2007;96:11–15.
75. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13:1141-51.
76. Ritte R, Lukanova A, Tjonneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132811:2619-19.
77. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290:465-75.
78. Worsham MJ, Raju U, Lu M, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;118:1-7.
79. Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, et al. Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for

- breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect* 2016;124:1575-82.
80. Repacholi MH. Radiofrequency field exposure and cancer: what do the laboratory studies suggest?. *Environ Health Perspect*. 1997;105: 1565-68.
 81. Repacholi MH. EMF concerns and WHO's international EMF Project. En: *EMF Risk Perception and Communication*. WHO. Ginebra,1999.
 82. Tenforde TS. Interaction of ELF magnetic fields with living systems. En: Polk C, Postow E (editores). *Biological effects of electromagnetic fields*. Second Edition. CRC Press. New York 1996.pp:185-230.
 83. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136:2204-08.
 84. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with orior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1305-14.
 85. Thune I, Brenn T, Lund E, et al. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:1269-75.
 86. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
 87. Brest cancer. <http://www.ebmj.wiley.com>. 2008. Consultada el 05/04/2017.
 88. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. <http://guidance.nice.org.uk/cg80>. 2009. Consultada el 20/03/2017.
 89. Senkus F, Kyriankides S, Ohnos S, Penault-LLorca F, Poortmans P, Rutgers E. Primary breast cáncer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and folow-up. *Ann Oncol*. 2015; 5:8-20.
 90. Treatment of primary reast cáncer. Edinburg: SIGN; 2013. <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134>
 91. Miller E, Lee HL, Lulla A, Hemdez L, Gokore P, Lin B. Current treatment of earlu breast cáncer: adjuvant and neoadjuvant therapy. *F1000Research* 2014; 3:198.
 92. Guyton&Hall. *Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas*. En: *Tratado de Fisiología Médica*. Duodécima Edición. Editorial Elsevier. 2011. Barcelona.
 93. Nogués X. Inhibidores de la aromatasa y osteoporosis. *REEMO*. 2006;15:55-6.
 94. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet*. 1989;1:375.
 95. Kedar RP, Bourne TH, Ponles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of potmenopausal women in randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994;343:1318-21.

96. Love R, Newcomb P, Wiebe DA, Surawicz TS, Jordan VC, Carbone PP, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1327-32.
97. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years survival: an overview of randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
98. Baum M, Budzar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2131-39.
99. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5126-37.
100. Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev.* 2005;26:331-45.
101. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, Breex L, Nooij M, Cameron D, et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;1:211-17.
102. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes T, et al. ATAC trialists group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-72.
103. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber ED, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747-57.
104. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081-92.
105. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996;14:78-84.
106. Shapiro CL. Aromatase inhibitors and bone loss: risks in preoperative. *J Clin Oncol.* 2005;23:4847-9.
107. Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigós L, Albanell J, et al. Evolución de la DMO durante el tratamiento con inhibidores de

- aromatasa y su relación con el gen CYP11A1: estudio prospectivo de la cohorte B-ABLE. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2015;4:98-105.
- 108.Brufsky A, Harper G, Beck T, Carrol R, Tan Chiu E, Seidler C, et al. Zoledronic acid inhibitors adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cáncer. *J Clin Oncology*. 2007;25:829-36.
- 109.Bouvard B, Soulié P, Hoppé E, Georgin-Mege M, Royer M, Mesgouez-Nebout N, et al. Fracture incidence after 3 years of aromatase inhibitor therapy. *Annals of Oncology*. 2014;25: 843–47.
- 110.Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigós L, Rodríguez-Morera J, et al. AI-related BMD variation in actual practice conditions: A prospective cohort study. *Endocrine-Related Cancer*. 2016;23:303–12.
- 111.Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Adams J, Coleman R, Howel A, et al. Effect of Anastrozole on Bone Mineral Density: 5-Year Results From the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial 18233230. *J Clin Oncol*. 2008;26:1051-58.
- 112.Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, Garrigós L, Arden N, Cooper C, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:1159-67.
- 113.Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clinical Breast Cancer*. 2009;9:77-85.
- 114.Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Annals of Oncology*. 2010;21: 2188–94.
- 115.Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis International*. 2000;11:83-91.
- 116.Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaed JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:967-75.
- 117.Hadji P. Guidelines for Osteoprotection in Breast Cancer Patients on an Aromatase Inhibitor. *Breast Care*. 2010;5:290-6.
- 118.Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1237-44.
- 119.Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:3306-11.

- 120.Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer. *US Oncological Disease*. 2007;1:18-21.
- 121.Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn L, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2007;8:119-27.
- 122.Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:766-76.
- 123.Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert N, Muss H, Piccart M, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1262-71.
- 124.Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al: ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1135-41.
- 125.Servitja S, Martos T, Rodriguez- Sanz M, Garcia-Giralt N, Prieto-Alhambra D,Garrigos L, et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:291-6.
- 126.Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D, Martínez-García M, Garrigós L, Peña MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. 2012;21:95-101.
- 127.Body JJ. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk. *BMC Cancer*. 2011;11:384.
- 128.The Women’s Health Initiative Study Group. Design of the Women’s Health initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials*. 1998;19:61-109.
- 129.Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2002. *J Clin Oncol*. 2002;20:3317-27.
- 130.Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2014;32:2255-69.

131. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375:209-19.
132. Taube T, Elomaa I, Blomqvist C, Beneton MNC, Kanis JA. Histomorphometric evidence for osteoclast mediated bone resorption in metastatic breast cancer. *Bone*. 1994;15:161-6.
133. Orloff JJ, Wu TL, Stewart AF. Parathyroid hormone-like proteins: biochemical responses and receptor interactions. *Endocrinol Rev* .1989;10:476-495.
134. Powell GJ, Southby J, Danks JA, Stillwell RG, Hayman JA, Henderson MA, et al. Localisation of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites. *Cancer Res*. 1991;51:3059-61.
135. Rivkees AS, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA*. 1988; 259: 2123-25.
136. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makelo P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomised study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:1341-47.
137. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JM, Kosla S, Steams V, et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):474–82.
138. Aapro MS, Coleman RE. Bone health management in patients with breast cancer: current standards and emerging strategies. *Breast*. 2012;21:8-19.
139. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:2644–52.
140. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebenreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine Therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:7679–91.
141. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Pérez EA, Johnson DB, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117: 603–9.
142. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibousky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas*. 2010;66(3):291-7.
143. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res*. 2013; 28:2317-24.

144. Azagra R, Zwart M, Encabo G, Aguyé A, Martín-Sánchez JC, Puchol-Ruiz N, et al. Rationale of the Spanish FRAX model in decision-making for predicting osteoporotic fractures: an update of FRIDEX cohort of Spanish women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:262-71.
145. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK expert group. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:S3–S18.
146. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al: NCCN Task Force Report: Bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:S1-S35.
147. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S adults. *J Bone Miner Res*. 2009;24:935-42.
148. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:551-61.
149. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303:1815-22.
150. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper (European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis). *Osteoporos Int*. 2012;23:2567-76.
151. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman E. Management of aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Annals of Oncology*. 2011;22: 2546-55.
152. Eastell R, Adams J, Clack G, Howell A, Cuzick J, Mackey J, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Annals of Oncology*. 2011; 22: 857-862.
153. Pujol X, Costa J. Adherència al tractament farmacològic. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2004;16:3.
154. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherència y persistència terapèutica: causes, conseqüències y estratègies de millora. *Atención Primaria*. 2009;41(6): 342–348.
155. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Martín-Sánchez JC, Casado E, Díaz-Herrera MA et al. Fracture experience among participants from the FROCAT study: what thresholding is appropriate using the FRAX tool?. *Maturitas*. 2016; 83:65-71.

156. Bolland M, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble G, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *British Medical Journal*. 2015;351:4580-93.
157. Bouvard B, Hoppe E, Soulie P, Georgin-Mege M, Jadaud E, Abadie-Lacourtoisie S, et al. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. *Annals of Oncology*. 2012; 23:1151–56.
158. Tebé C, Espallargues M, Estrada MD, Kotzeva A, del Río LM, Di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/01.
159. McClung MR. To FRAX or no to FRAX. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27:1240-42.
160. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373-7.
161. Leslie W, Lix L, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis J. Does Osteoporosis Therapy Invalidate FRAX for Fracture Prediction?. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27:1243–51.

10. ANNEXOS.

- 10.1. Beca predoctoral Institut d'Atenció Primària Jordi Gol.
- 10.2. FRAX[®]. Herramienta de evaluación de riesgo de fractura.
- 10.3. Model de densitometria de columna vertebral.
- 10.4. Model de densitometria de coll de fèmur.
- 10.5. Adreçes WEB d'interès.

10.1. Beca predoctoral Institut d'Atenció Primària Jordi Gol.



Sílvia Güell Parnau

C
E
R
T
I
F
I
C
A
T

Ha estat guanyador/a d'una beca de 2 anys de durada i 9.015€ de dotació econòmica de la convocatòria **13a Beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària, 2012** de l'IDIAP Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el **04/03/2013**.

Concepció Violán Fors
Gerent

Barcelona, a 04/04/2013

Registre Nº: 3200

10.2. FRAX®. Herramienta de evaluación de riesgo de fractura.

<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>.

FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencias Español

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

Peso de Conversión
libras \leftrightarrow kg

Conversión Altura
pulgadas \leftrightarrow cm

00632566
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

10.3. Model de densitometria de columna vertebral.

DXA COLUMNA VERTEBRAL

Edad: 71 años
Sexo: Femenino

Raza: BLANCA
Altura: 152
Peso: 58,8

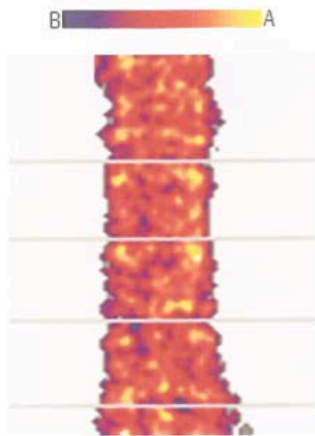
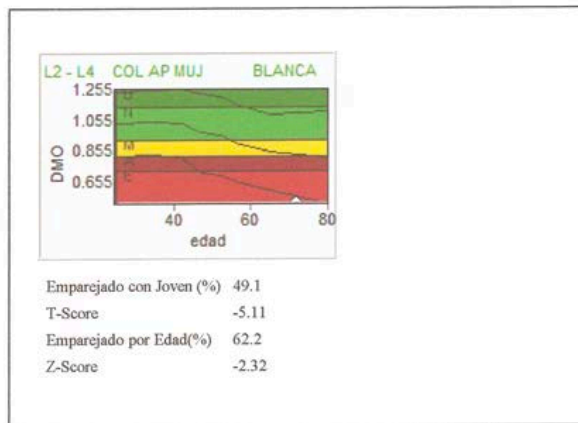


Imagen no válida para diagnóstico.

Columna AP en: 26/11/2012 11:26:00



Colocacion del cursor manual

Region	DMO (g/cm ²)	CMO (g)	Area (cm ²)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	T-Score	Emparejado con Joven (%)	Z-Score	Emparejado por Edad(%)	Var. Estand (%)	Var. Estand (%/año)	Var. Largo Plazo (%)	Var. Largo Plazo (%/año)
L2 - L4	0.5159	21.05	40.80	9.45	11.8	-5.11	49.1	-2.32	62.2	*****	*****	*****	*****
L2	0.5261	6.485	12.33	3.00	11.8	-4.30	52.2	-1.80	67.4	*****	*****	*****	*****
L3	0.5296	7.086	13.38	3.15	11.8	-4.58	50.9	-2.04	64.0	*****	*****	*****	*****
L4	0.4953	7.475	15.09	3.30	11.8	-5.06	47.4	-2.55	56.7	*****	*****	*****	*****
Total sDMO	555.1mg/cm ²	22648mg	40.80	9.45	11.8	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****

10.4. Model de densitometria de coll de fèmur.

DXA COLL DE FÈMUR

Edad: 71 años
Sexo: Femenino

Raza: BLANCA
Altura: 152
Peso: 58,8

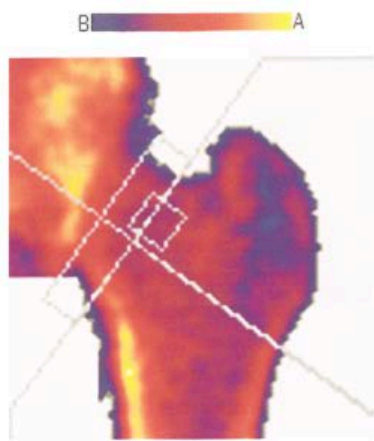
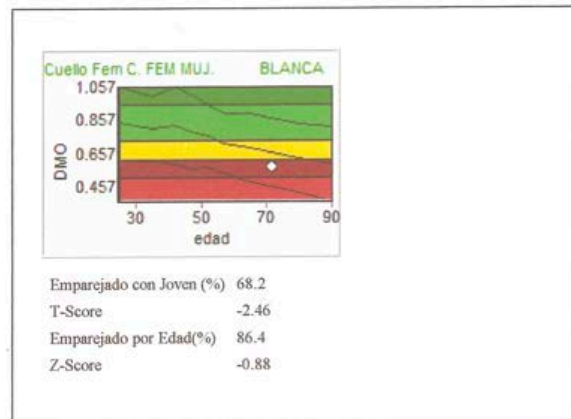


Imagen no válida para diagnóstico.

Cadera izquierda en: 26/11/2012 11:30:17



Colocacion del cursor manual

Region	DMO (g/cm²)	CMO (g)	Area (cm²)	Longitud (cm)	Anchura (cm)	T-Score	Emparejado con Joven (%)	Z-Score	Emparejado por Edad (%)	Var. Estand (%)	Var. Estand (%/año)	Var. Largo Plazo (%)	Var. Largo Plazo (%/año)
Cuello Fem	0.5733	2.066	3.604	1.00		-2.46	68.2	-0.88	86.4	*****	*****	*****	*****
Tronco	0.4154	6.019	14.49			-1.79	70.8	-1.38	76.4	*****	*****	*****	*****
Area Wards	0.4545	0.4545	1.000	1.00	1.00	-0.36	92.0	0.26	106.1	*****	*****	*****	*****
Total sDMO	572.2mg/cm²	19345mg	33.81			*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****

10.5. Adreces web d'interès.

- American Academy of Family Physicians. <http://www.aafp.org>
- American College of Rheumatology. <http://www.rheumatology.org>
- British Medical Journal. <http://www.bmj.bmjournals.com>
- International Osteoporosis Foundation. <http://www.osteofound.org>
- National Osteoporosis Foundation. <http://www.nof.org>
- National Osteoporosis Society Online. <http://www.nos.org.uk>
- Sociedad Española de Investigaciones Oseas i Metabolismo Mineral. <http://www.seiommm.org>
- FRAX: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=.> ACRÒNIMS
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. <http://www.aemps.es>
- Asociación Europea del Medicamento. <http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN>
- Nice Institute for Health and Care Excellence. <http://www.guidance.nice.org.uk>
- European Society of Human Genetics. <http://www.ebmjg.whiley.com>

11. ACRÒNIMS.

- AEMPS: Agencia Española del Medicamento i Productos Sanitarios.
- ANZ: Anastrozol.
- ASCO: American Society of Clinical Oncology.
- AUC: Area Under Curve.
- AVC: Accident vascular cerebral.
- BF: Bifosfonat.
- BMD: Densitat Mineral Òssia.
- BMC: Contingut Mineral Ossi.
- CAROC: Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada.
- CF: Coll de fèmur.
- cm: centímetre.
- CV: Columna vertebral.
- DMO: Densitat mineral òssia.
- DS: desviació estàndard.
- DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry.
- ECOSAP: Ecografia osea en Atención Primària.
- EPOS: Europea Prospective Osteoporosi Study.
- ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis.
- EVOS: European Vertebral Osteoporosi Study.
- EXT: Exenestà.
- FM: fractura de maluc.
- FRAX: Fractura Risk Assessment Tool.
- FRIDEX: Cohort Factors de Risc de Fractura i Densitometria dual de Raig X.
- FT: fèmur total.
- Fx : fractura.
- g: grams.
- GnRH: Hormona alliberadora de gonadotrofina.
- GROIMAP: Grup de Recerca en patologia Osteoarticular i Musculoesquelètica en Atenció Primària.
- IA: inhibidors de l'Aromatasa.

- IC: interval de confiança.
- IC95% dif(f-i): interval de confiança 95% diferència (final - inicial).
- IDIAP: Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària - Jordi Gol.
- IMC: Índex de massa corporal.
- ISCR: International Society for Clinical Densitometry.
- ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.
- kg: quilogram.
- m: metres.
- M: Mitjana.
- No IA: no inhibidors de l'aromatasa.
- ns: no significatiu.
- LTZ: Letrozol.
- NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.
- OMS: Organització Mundial de la Salut.
- PTHrP: Hormona paratiroïde.
- ROC: Receiver Operating Characteristics.
- R O/E: Ràtio Observada/Esperada.
- SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Osea y del Metabolismo Mineral.
- TAC: Tomografia axial computeritzada.
- Ts: T-score.
- TX: tamoxifè.
- UK: Regne Unit.

12. PROCEDÈNCIA DE LES FIGURES I DE LES TAULES.

Les taules de la present tesi han estat realitzades per la pròpia autora. Les figures de la present tesi també han estat realitzades per la pròpia autora. No obstant, les figures següents s'han basat amb imatges d'altres autors.

- Figura 3. La imatge B ha estat cedida pel Dr. Amadeo Muntané. Cap de Secció de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge.
- Figura 4. La figura 4 ha estat cedida pel Dr. Amadeo Muntané. Cap de Secció de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge.
- Figures 5, 6, 7, 8 i 9. Les imatges han estat cedides pel Dr. Tomàs Domingo Rufes. Unitat de Dolor. Hospital Universitari de Bellvitge.
- Figura 15. Hadji P. Guidelines for Osteoprotection in Breast Cancer Patients on an Aromatase Inhibitor. *Breast Care*. 2010;5:290–296.
- Figura 16. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer. *US Oncological Disease*. 2007;1 (1):18-21.

