



**UNIVERSITAT  
JAUME·I**

**Oportunidades de mejora en la asistencia,  
derivación y el tratamiento de la paciente con  
osteoporosis posmenopáusica en el sistema  
sanitario español**

Tesis Doctoral

**Laura Canals Ruiz**

**Director de la tesis:** Luis Vicente Lizán Tudela

Febrero 2021





**UNIVERSITAT  
JAUME·I**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Enfermería (RD:99/2011)**

**Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I**

Memoria presentada por Laura Canals Ruiz para optar al grado de doctora por la Universitat Jaume I

**Laura Canals Ruiz**

Signatura

**Luís Vicente Lizán Tudela**

Signatura

Castellón de la Plana,

Febrero de 2021



## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>AGRADECIMIENTOS .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>ESTRUCTURA DE LA TESIS DOCTORAL.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1.... INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....</b>  | <b>11</b> |
| 1.1. La osteoporosis, concepto y clasificaciones .....   | 16        |
| 1.2. La osteoporosis posmenopáusica, un problema sanitario global .....  | 30        |
| 1.3. Justificación y aportaciones de esta tesis doctoral .....   | 33        |
| <b>2.... OBJETIVOS DE LA TESIS.....</b>  | <b>43</b> |
| 2.1. Objetivos del estudio CONCRETO: Consenso sobre los Criterios de Derivación de la Paciente con Osteoporosis Posmenopáusica en el Sistema Sanitario Español. ....                         | 43        |
| 2.2. Objetivos del segundo estudio: Consenso Español sobre el Treat to Target en Osteoporosis.....   | 44        |
| 2.3. Objetivos del estudio sobre las Preferencias, toma de decisiones compartidas y grado de satisfacción con el tratamiento en la Osteoporosis. Revisión sistemática de la literatura ..... | 44        |
| <b>3.... RESULTADOS: PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS DOCTORAL .....</b>  | <b>47</b> |
| 3.1. Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish Healthcare System; Advances in Therapy, 2016 (IP: 3,260).....                            | 47        |
| 3.1.1. <i>Abstract</i> .....   | 47        |
| 3.1.2. <i>Introduction</i> .....   | 48        |
| 3.1.3. <i>Material and methods</i> .....   | 49        |
| 3.1.4. <i>Results</i> .....  | 52        |
| 3.1.5. <i>Discussion</i> .....   | 57        |
| 3.1.6. <i>Conclusion</i> .....   | 61        |
| 3.1.7. <i>References</i> .....   | 61        |
| 3.2. Spanish Consensus on treat to target for Osteoporosis .Osteoporosis International, 2017 (IP: 3,895).....  | 65        |
| 3.2.1. <i>Abstract</i> .....   | 65        |

|               |   |            |
|---------------|---|------------|
| 3.2.2.        | <i>Introduction</i> .....   | 67         |
| 3.2.3.        | <i>Methods</i> .....  | 68         |
| 3.2.4.        | <i>Results</i> .....  | 70         |
| 3.2.5.        | <i>Discussion</i> .....   | 78         |
| 3.2.6.        | <i>Strength and Limitations</i> .....   | 82         |
| 3.2.7.        | <i>Conclusion</i> .....   | 83         |
| 3.2.8.        | <i>References</i> .....   | 83         |
| 3.3.          | Preferences, shared decision making and degree of satisfaction with treatment for osteoporosis. A systematic review of the literature ..... | 89         |
| 3.3.1.        | <i>Abstract</i> .....   | 89         |
| 3.3.2.        | <i>Introduction</i> .....   | 90         |
| 3.3.3.        | <i>Methods</i> .....  | 91         |
| 3.3.4.        | <i>Results</i> .....  | 94         |
| 3.3.5.        | <i>Discussion</i> .....   | 109        |
| 3.3.6.        | <i>Conclusions</i> .....  | 113        |
| 3.3.7.        | <i>Summary points</i> .....   | 114        |
| 3.3.8.        | <i>References</i> .....   | 114        |
| <b>4. ...</b> | <b>DISCUSIÓN GENERAL</b> .....  | <b>120</b> |
| 4.1.          | Discusión del CONCRETO: puntos críticos en la atención del paciente con OP .....  | 120        |
| 4.2.          | Necesidad de Guías de Práctica Clínica y Terapéuticas.....  | 124        |
| 4.2.1.        | <i>Recomendaciones terapéuticas y nueva clasificación del paciente osteoporótico según el riesgo de fractura</i> .....                      | 124        |
| 4.2.2.        | <i>Objetivo del tratamiento. Concepto de Treat to target (T2T)</i> .....  | 128        |
| 4.3.          | El rol del paciente en la estrategia de tratamiento.....  | 132        |
| <b>5. ...</b> | <b>CONCLUSIONES</b> .....   | <b>144</b> |
|               | <b>LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....  | <b>146</b> |
|               | <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | <b>148</b> |
|               | <b>TABLA DE ACRÓNIMOS</b> .....   | <b>171</b> |

## AGRADECIMIENTOS

*Siempre había pensado que un día, seguramente después de mi jubilación, tendría el tiempo y las ganas de empezar mi proyecto de tesis doctoral. Cuando Luís Lizán me propuso adelantar mis expectativas e iniciar este trabajo de investigación hace ya casi cinco años, no lo dudé un momento. Con Luís he llevado a cabo los proyectos más interesantes de toda mi carrera profesional, y a él le agradezco las interesantes discusiones que hemos tenido a lo largo de estos últimos años y que han acabado en esta tesis que hoy presentamos.*

*La osteoporosis y la prevención de la fractura ha sido mi foco de interés desde hace muchos años. En este tiempo ha habido muchas personas que han ejercido una influencia importante en mi formación y a los que me gustaría expresar mi agradecimiento.*

*En general, quisiera reconocer el inmenso trabajo de muchas de los profesionales que forman parte de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y en especial de aquellos que se han atrevido a liderar la sociedad formando parte de sus órganos directivos. Con muchos de ellos he tenido el inmenso placer de colaborar en estudios y proyectos interesantes y me han dado la oportunidad de entender mejor la situación del metabolismo óseo en nuestro país. Con otros he tenido la suerte de aparecer como coautora en algunas publicaciones, como las que forman parte de esta tesis doctoral, les doy gracias por haber creído en las propuestas que les planteábamos y ayudarme a llevarlas hasta el final. Gracias Adolfo Díez Pérez, Xavier Nogués, Núria Guañabens, Cristina Carbonell, Josep Blanch, Esteban Jódar, Manuel Quesada, Manuel Muñoz, Joan Miquel Nolla, José Ramón Caeiro, Jesús González Macías, Daniel Martínez.*

*Me gustaría reconocer aquí mi admiración por algunas personas que se han atrevido a ir un paso más allá en su desarrollo profesional y que han logrado metas inspiradoras para mí, como Dani Prieto Alhambra, Núria Guañabens o Cristina Carbonell. Ellos han sido y continúan siendo mi referente.*

*No sería justo olvidarme de las personas que han estado trabajando conmigo en el día a día, colaborando en cada uno de los proyectos y haciéndome sentir que verdaderamente estábamos haciendo cosas importantes. Un inmenso agradecimiento a Sònia Gatell, Mònica Balcells y más recientemente a Rebeca Adánez, por toda la confianza que han depositado en mí.*

*Por último y más importante, quiero dar las gracias a mi familia. A mi marido, Frankie, porque sin él, todo este trabajo y todo lo demás, no habría sido posible. Mi motivación nace del bienestar que me ha dado tener una verdadera familia a mi lado. Mis hijas, Clara y Alba, que me han animado y apoyado. Moltes gràcies per l'amor incondicional i la vostra generositat tots aquests anys.*

*También quiero agradecer a Amgen, mi lugar de trabajo desde hace más de 12 años, todas las oportunidades que me ha dado y sobre todo, la posibilidad de llevar a cabo todo lo que hemos creído que valía la pena para ayudar a personas como mi madre, con una osteoporosis y varias fracturas vertebrales, que pudo llevar una vida libre y plena gracias a los avances que poco a poco vamos viendo en el campo del metabolismo óseo.*



## ESTRUCTURA DE LA TESIS DOCTORAL

El presente trabajo ha sido elaborado siguiendo el formato de tesis por compendio de publicaciones. Por lo tanto, está integrado por un total de tres estudios o artículos científicos, independientes entre sí, aunque integrados de manera coherente. Todos los estudios han sido publicados en inglés, aunque se ofrecerán también resúmenes en castellano. Se presentará además una introducción general, un apartado donde se expondrán los objetivos de los distintos estudios, y un apartado de discusión y conclusiones generales.

Los estudios que componen la tesis doctoral se corresponden con las siguientes publicaciones:

### **Publicación 1:**

J del Pino Montes, J Blanch, X Nogués, MJ Moro, MC Valero, **L Canals**, L Lizán.

***Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish Healthcare System.***

Advances in Therapy, 2016; 33, 658-669. DOI 10.1007/s12325-016-0314-9. IP: 3,260

### **Publicación 2:**

X Nogués, JM Nolla, E Casado, E Jódar, M Muñoz Torres, JM Quesada Gómez, **L Canals**, M Balcells, L Lizán.

***Spanish Consensus on Treat to Target for Osteoporosis.***

Osteoporosis International, 2018; 29, 489-499. DOI 10.1007/s00198-017-4310-y. IP: 3,895

**Publicación 3:**

L Canals, M Comellas, L Lizán

***Preferences, shared decision-making and degree of satisfaction with treatment for osteoporosis. A systematic review of the literature***

Manuscrito enviado en septiembre de 2020 a revisión para su publicación como investigación original a la revista **Journal of Comparative Effectiveness Research** (IP: 2,268),

## 1. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

***El siglo XXI será testigo del cambio más profundo de la historia en la composición etaria de la población humana. Para 2050, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) pronostica que habrá más de 9.700 millones de personas en el mundo, cifra que incluirá 2.100 millones de personas que habrán cumplido los 60 años, es decir más del 21% de la población mundial será mayor de 60 años (1).***

Así empieza el informe que la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) hizo en 2018 sobre la osteoporosis y que pretendía ser un punto de referencia para todas las organizaciones que comparten la visión de la IOF, que es *conseguir un mundo sin fracturas por fragilidad, en el que la movilidad saludable sea una realidad para todos.*

La población mundial está envejeciendo y lo hace rápido. En 2015, el informe de las Naciones Unidas sobre Envejecimiento de la Población Mundial describió el cambio demográfico en las distintas regiones del mundo (2). La población combinada de los 28 estados miembros de la Unión Europea (UE-28) fue de 508,5 millones, de los cuales 96,6 millones (19 %) tenía 65 años o más.

Las proyecciones de Eurostat sugieren que para 2050 el 28,1 % de la población de Unión Europea tendrá 65 años o más, lo que representará 147,7 millones de personas (3). Más de 57 millones de ellos serán mayores de 80 años (nota: estas cifras no reflejan la salida del Reino Unido de la UE). La prevalencia de enfermedades crónicas que afectan a las personas mayores tenderá a aumentar considerablemente, y esto incluirá a la osteoporosis y a las fracturas por fragilidad que ésta ocasiona.

La osteoporosis, que significa hueso poroso, es una enfermedad que debilita los huesos y aumenta el riesgo de padecer fracturas por fragilidad ósea (4). Los huesos pueden romperse a partir de un impacto de bajo nivel, que normalmente no rompería un hueso sano. Como los huesos se vuelven más porosos y frágiles con la edad ya en condiciones normales, la prevalencia de la osteoporosis aumenta en la población de mayor edad, y es más común entre las mujeres que entre los hombres.

La osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, responsable de la mayor parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años (5). La probabilidad de que una mujer posmenopáusica tenga una fractura por fragilidad a lo largo de su vida es del 40% en Europa occidental, una cifra muy cercana a la probabilidad de enfermedad coronaria (6). Las fracturas más frecuentes en mujeres con osteoporosis son la del tercio distal del antebrazo, la fractura vertebral y la de cadera, que producen un cambio muchas veces devastador para quienes las sufren y para sus familias, y que pueden llevar a la muerte, sobre todo después de una fractura de cadera (7):

- Menos de la mitad de las personas que sobreviven a una fractura de cadera volverán a caminar sin ayuda (8) y, en muchos casos, nunca recuperarán su grado de movilidad anterior (9).
- Al cabo de un año de sufrir una fractura de cadera, el 60 % de quienes la sufren necesitan ayuda para realizar actividades como comer, vestirse o ir al baño, y el 80 % necesita ayuda con actividades como ir de compras o salir de casa (10).
- Entre el 10 % y el 20 % de quienes sufren estas fracturas pasan a ser internados en residencias geriátricas durante el año posterior a la fractura de cadera (11) (12) .
- La mortalidad durante los 12 meses siguientes a una fractura de cadera puede alcanzar a un 30% de los pacientes (13)

Uno de los últimos informes publicados por la IOF en este mismo año, asegura que todas las fracturas por fragilidad que se producen en el húmero, antebrazo, costillas, tibia, pelvis y otras fracturas femorales después de los 50 años, se consideran fracturas asociadas a una baja densidad mineral ósea (14) (15).

En todo el mundo, la osteoporosis causa más de 9 millones de fracturas al año, lo que significa que hay una fractura por fragilidad cada 3 segundos (16). Aquellos que han tenido su primera fractura osteoporótica tienen un mayor riesgo de nuevas fracturas. El riesgo de fractura también aumenta con la edad, y cuanto mayor es la esperanza de vida promedio en todo el mundo, mayor será el número de individuos que sufran fracturas por fragilidad.

A pesar del gran impacto en la salud y la calidad de vida que ocasiona la osteoporosis en la población mayor, hay una falta general de conocimiento de la patología, lo que resulta en una atención subóptima. En efecto, existe un gran número de personas con osteoporosis que no son identificadas, diagnosticadas, ni tratadas con una terapia adecuada, lo que da lugar a un incremento en el número de fracturas por fragilidad y a un empeoramiento del estado de salud de la población (17).

El coste de la enfermedad y fundamentalmente de la fractura, produce gran impacto en todos los sistemas sanitarios. En 2017 ocurrieron 330.000 fracturas en España con un coste sanitario asociado de 4.200 millones de euros. La previsión para 2030 es que este gasto aumente más de un 30% alcanzando cifras cercanas a los 5.500 millones de euros (18).

Si bien la osteoporosis no ha sido una prioridad en la gestión sanitaria de ningún país occidental, la realidad del envejecimiento de la población y la conciencia de la necesidad de una buena gestión de los factores asociados, han hecho que muchos países hayan empezado a incluir estrategias a corto y medio plazo en sus planes de salud.

En septiembre del 2012, el Comité Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Europa presentó *Health 2020*, el nuevo marco europeo de política sanitaria para proteger y promover la salud y bienestar de los europeos, especialmente en los grupos más vulnerables, que fue adoptado por los 53 Estados Miembros de la Región. Su objetivo fue apoyar la acción de los gobiernos y la sociedad para: "*mejorar significativamente la salud y el bienestar de las poblaciones, reducir las desigualdades en salud, fortalecer la salud pública y garantizar sistemas de salud centrados en las personas que sean universales, equitativos, sostenibles y de alta calidad*" (19).

El marco de políticas sanitarias descrito en *Health 2020* describe la mínima inversión sanitaria necesaria para llevar a cabo las políticas y la creación de sociedades donde se valora la salud. Detalla las formas en que una buena salud beneficia a todos en la sociedad. Una población con buena salud es vital para el desarrollo económico y social y apoya la recuperación económica. Brinda a los formuladores de políticas y gestores sanitarios una visión, un camino estratégico, un conjunto de prioridades y una gama de sugerencias sobre

lo que funciona para mejorar la salud, la mejor manera de abordar las desigualdades y garantizar la salud de las generaciones futuras. Identifica estrategias de acción que se adaptan a las muchas realidades contextuales de la Región Europea de la OMS.

Teniendo en cuenta los principales desafíos que afectan actualmente a los 53 países en que se focaliza la OMS, el documento propone que las políticas en materia de salud se sustenten sobre tres pilares básicos:

- I. La inversión en la **mejora de la salud** de la población, teniendo en cuenta los cambios que se producen **a lo largo del ciclo vital** y la promoción de la autonomía.
- II. La adaptación de las políticas sanitarias a los cambios demográficos de la población y a los patrones actuales de enfermedad, especialmente en lo que respecta a la salud mental, **enfermedades crónicas y condiciones asociadas al envejecimiento**
- III. El fortalecimiento de los sistemas sanitarios, mediante una aproximación **centrada en las personas** y una adecuada capacidad de respuesta que garantice una atención de alta calidad y basada en la evidencia.

El nuevo documento introdujo el concepto de **Envejecimiento saludable**, que entró a formar parte de la gestión sanitaria de los sistemas de salud. La OMS define el envejecimiento saludable como el proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar físico, psíquico y social en la edad avanzada (20). El **Envejecimiento Saludable** así como el **Envejecimiento Activo**, enfatizan la necesidad de acción en múltiples sectores, y permite que las personas mayores sigan siendo un recurso para sus familias, comunidades y para la economía (21) (22). Se trata de optimizar las oportunidades para mejorar la salud, la participación y la seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen.

El envejecimiento saludable aplicado a la salud ósea significa fundamentalmente, evitar la fractura por fragilidad, pero también trabajar juntamente con el paciente para adoptar hábitos y comportamientos saludables, mantenerse involucrado en su comunidad, usar servicios preventivos, controlar las condiciones de salud y comprender y estar involucrado en su plan de tratamiento.

En España, la osteoporosis se incluye en la mayoría de **Planes de Salud del Gobierno Español y de las Comunidades Autónomas** encuadrados dentro de las estrategias para alcanzar el envejecimiento saludable y activo de las personas mayores (23) (24): intervenciones y actuaciones de promoción de estilos de vida saludables, fomento del consumo de una alimentación saludable y práctica del ejercicio físico en la población general, con especial interés en los mayores.

En algunos de los planes de salud encontramos objetivos más orientados a la osteoporosis: evitar nuevas fracturas por fragilidad en pacientes mayores es uno de los objetivos que se persiguen no sólo a nivel clínico sino también a nivel de política sanitaria (25). Uno de los ejemplos más claros lo vemos en el *Pla de Salut 2016-2020 de la Generalitat de Catalunya*, que incluye el objetivo de reducir la incidencia de fractura de cuello de fémur un 10% en la población mayor de 65 años (26). El indicador de seguimiento del objetivo propuesto es la evaluación de la tasa de ingreso hospitalario por 10.000h estandarizada por edad y por fractura de cuello del fémur en la población de 65 años y más. Vale la pena destacar uno de los proyectos piloto definido para la prevención secundaria de las fracturas osteoporóticas: **el Proyecto APROP**. El proyecto evalúa la efectividad de una intervención preventiva hecha en la atención primaria para reducir la aparición de nuevas fracturas en pacientes que consultan por una fractura osteoporótica. Consiste en hacer recomendaciones sobre dieta, actividad física y prevención de caídas, además de instaurar fármacos antiosteoporóticos cuando sea necesario. El proyecto APROP propone la intervención desde la atención primaria a lo largo de dos años desde la detección de la fractura, desarrollar políticas farmacológicas adecuadas y aumentar la implicación y el empoderamiento de la enfermería.

Aunque la mayoría de los Sistemas Sanitarios en nuestro país incluyen objetivos más o menos comunes orientados a la salud ósea en personas mayores, la manera de llegar a esos objetivos no está en absoluto clara. Las principales guías clínicas sobre el manejo de la osteoporosis recomiendan estudiar y tratar a estos pacientes lo antes posible. En este sentido, hay experiencias publicadas que demuestran la efectividad y la eficiencia de implementar programas de detección y gestión de pacientes con fractura osteoporótica. El reconocimiento apropiado y el tratamiento de los pacientes con fractura por fragilidad

reduce el riesgo de posteriores fracturas y, consecuentemente la morbilidad y la mortalidad (29) (30) (31). Pero ¿cómo detecta el sistema sanitario al paciente con una primera fractura por fragilidad?, ¿existen protocolos de actuación sobre el manejo del paciente con osteoporosis y sobre la responsabilidad de cada especialidad médica?, ¿están definidos los criterios de derivación entre especialistas en función de las características de los pacientes con osteoporosis?, ¿existe un acuerdo en el seguimiento y la prevención de fracturas en la paciente con osteoporosis?, ¿existe acuerdo sobre las diferentes escalas e instrumentos de valoración que nos ayuden a valorar el grado de severidad de la enfermedad y la evolución del paciente?.

El primero de los trabajos de investigación de esta tesis intenta conocer la realidad asistencial del paciente con osteoporosis en el Sistema Sanitario Español, así como llegar a unos mínimos niveles de consenso entre las diferentes especialidades médicas con responsabilidad sobre la paciente y su enfermedad.

### ***1.1. La osteoporosis, concepto y clasificaciones***

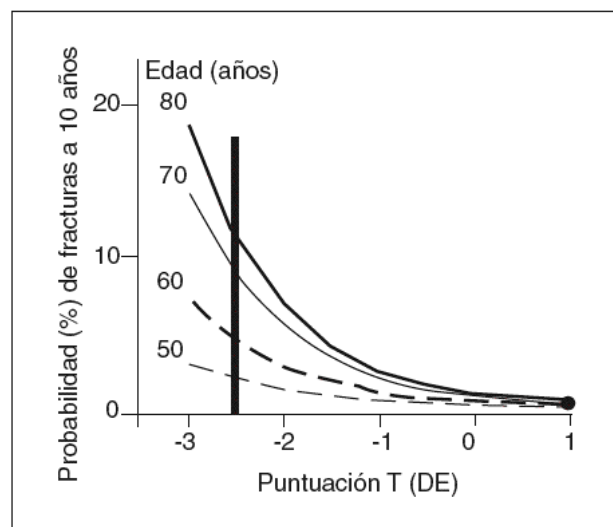
La **osteoporosis (OP)** se define como una enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizada por una masa ósea baja y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que compromete la resistencia del hueso y que condiciona como consecuencia una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a la fractura (65).

La resistencia ósea refleja fundamentalmente la relación entre densidad (cantidad) y calidad ósea y pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio óseo, el acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización. Para conocer el grado de resistencia ósea de un individuo deberíamos utilizar varias técnicas que no están al alcance de la mayoría de los especialistas y dado que la densidad mineral ósea representa entre un 60-80% de la resistencia total del hueso, en la práctica clínica habitual aunque no sea del



todo correcto, tendemos a equiparar la resistencia ósea con la densidad mineral ósea puesto que la disminución de la misma se asocia fuertemente a la aparición de fracturas. (66) (67)

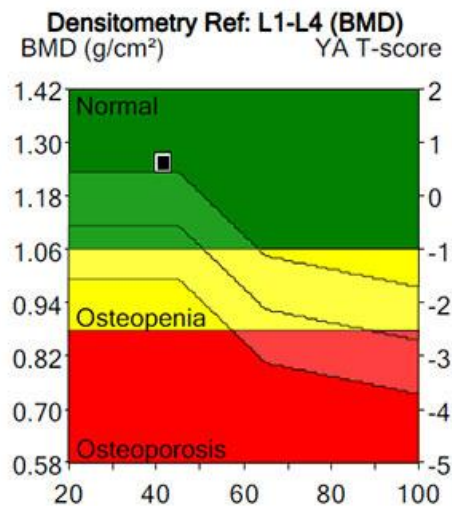
**Figura 1.1. La edad y la densidad mineral ósea (DMO) son factores de riesgo independientes de fractura de cadera (66)**



El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos –diferencial de la captación del haz de baja y alta energía–, determinación del área explorada ( $\text{cm}^2$ ), determinación del contenido mineral (CMO, en g) y con el cociente de ambos se obtiene la densidad por unidad de superficie (DMO,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) en cada subsector de la región ósea explorada.

La DMO puede estimarse por una amplia variedad de técnicas, entre las que se considera a la absorciometría por rayos X con doble nivel de energía (DEXA) como patrón oro (68).

Figura 1.2. Categorías diagnósticas del estatus de masa ósea establecidas por la OMS (33)



La evaluación de la densidad ósea mediante DEXA constituye un procedimiento diagnóstico no invasivo, comparativamente económico que permite a los médicos clínicos estratificar el riesgo de fractura de cada persona. La DEXA se ha impuesto como técnica densitométrica por diferentes razones (61) (69):

- Permite explorar los sectores anatómicos de mayor interés clínico, es decir, donde asientan las fracturas osteoporóticas epidemiológicamente más relevantes.
- Permite el seguimiento de los cambios en el contenido mineral por progresión de la enfermedad o después de la prescripción farmacológica con una aceptable precisión.
- Permite evaluar en conjunto hueso trabecular y cortical.
- La exposición radiológica ocasionada a la paciente es razonablemente baja.
- Predice el riesgo de fractura para cualquier sector anatómico en función de los valores obtenidos.

**Tabla 1.2. Comparación de varias técnicas densitométricas (69)**

|                                     | <b>DEXA</b> | <b>DEXAp</b> | <b>TAC</b> | <b>Ultrasonidos</b> |
|-------------------------------------|-------------|--------------|------------|---------------------|
| <b>Compatible criterios OMS</b>     | ✓           | X            | X          | X                   |
| <b>Predice riesgo de fractura</b>   | ✓           | ✓            | ¿?         | ✓                   |
| <b>Elección para tratamiento</b>    | ✓           | ¿?           | ¿?         | ¿?                  |
| <b>Monitorización</b>               | ✓           | X            | ¿?         | X                   |
| <b>Estabilidad calibración</b>      | ✓           | ✓            | ✓          | X                   |
| <b>Precisión</b>                    | ✓           | ✓            | ✓          | ¿?                  |
| <b>Valores de referencia</b>        | ✓           | ¿?           | ¿?         | ¿?                  |
| <b>Compatible con algoritmo OMS</b> | ✓           | X            | X          | X                   |

DEXA: absorciometría por rayos X con doble nivel de energía, DEXAp: DEXA periférica, TAC: tomografía computarizada.

Una vez obtenida la DMO en un determinado paciente, ésta debe ser considerada en función de los valores de su población de control, bien respecto al pico de masa ósea de la población joven sana (puntuación T) o bien respecto a su grupo de edad y sexo (puntuación Z). En ambos casos se transforma el valor de la DMO en desviaciones estándar respecto al valor medio poblacional. La estandarización debe realizarse utilizando valores poblacionales válidos, a ser posible, de la misma población estudiada. En España se dispone de un amplio estudio de la población española a nivel de columna vertebral y de cadera, tanto para hombres como para mujeres, cuyos valores para el pico de masa ósea se recogen en la Tabla 1.5. Aunque fueron obtenidos con un densitómetro Hologic, es posible la conversión o estandarización de los valores para otros densitómetros DXA. A nivel internacional, se han

propuesto como referencia de normalidad, por su tamaño muestral y metodología de reclutamiento, los valores obtenidos en el estudio de población norteamericana (*Third National Health and Nutrition Examination Survey* o NHANES III) (70).

**Tabla 1.3. Valores del pico de masa ósea DMO (g/cm<sup>2</sup>) en población sana española en diferentes sectores anatómicos para Hologic (tomados del Estudio del Grupo de Trabajo en Osteoporosis) (71)**

| Sector           | Hombres       | Mujeres       |
|------------------|---------------|---------------|
| L2 – L4          | 1,030 ± 0,125 | 1,033 ± 0,106 |
| Cuello fémur     | 0,927 ± 0,124 | 0,840 ± 0,109 |
| Trocánter        | 0,774 ± 0,115 | 0,668 ± 0,085 |
| Intertrocantérea | 1,195 ± 0,170 | 1,062 ± 0,116 |
| T de Ward        | 0,784 ± 0,173 | 0,727 ± 0,101 |
| Total            | 1,031 ± 0,142 | 0,919 ± 0,097 |

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 una **clasificación de la osteoporosis** basada en criterios epidemiológicos que tiene en cuenta la evolución de los valores de la masa ósea con la edad (evaluados con densitometría ósea) y la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas de raza blanca (72). Así, se definen cuatro categorías: se considera como masa ósea normal un valor de DMO dentro de 1 desviación estándar (DE) de la media de referencia del adulto joven (T-score >-1); osteopenia, si los valores de DMO se sitúan entre -1 y -2,5 DE (T-score entre -1 y -2,5), es decir, un valor de DMO de más de 1DE por debajo de la media, pero de menos de 2,5DE de ese valor; osteoporosis, si los valores de DMO son inferiores a -2,5 DE (T-score inferior a -2,5) y osteoporosis severa o establecida cuando, junto a las condiciones previas, se asocia una o más fracturas por fragilidad (Tabla 1.4).

**Tabla 1.4. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS (63)**

| Valoración                        | Valor de DMO                       |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Normal                            | T-score > -1                       |
| Osteopenia                        | T-score entre -1 y -2.5            |
| Osteoporosis                      | T-score < -2.5                     |
| Osteoporosis severa o establecida | T-score < -2.5 y $\geq 1$ fractura |

T-score: valor de DMO comparado con el valor medio del adulto joven cuando alcanza el pico máximo de masa ósea, expresado en términos de desviación estándar (DE)

En la actualidad se siguen utilizando los criterios de la clasificación de la OMS de 1994 pero matizados en la revisión del 2008 respecto al área de medición (cuello del fémur) utilizando como referencia el NHANES III y la extensión a mujeres posmenopáusicas de todas las razas, e incluso a varones. (73). No obstante, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) considera que el diagnóstico puede hacerse cuando el referido valor del índice T se da en cualquiera de las localizaciones siguientes: columna lumbar, cadera total o cuello femoral (74).

La utilización cada vez más frecuente de la DEXA en pacientes con fractura ha puesto de manifiesto que la mayoría de las personas que sufren fracturas por fragilidad están en el rango de la osteopenia más que en el de la osteoporosis, lo que causó confusión en la comunidad científica. En 2017, un documento elaborado por clínicos expertos en metabolismo óseo, recomendó que **todas las fracturas de personas mayores, con independencia del valor de T-score, se orienten a la realización de una evaluación de prevención secundaria**, incluidas intervenciones en el estilo de vida, farmacológicas y no farmacológicas, para disminuir el riesgo futuro de nuevas fracturas (75).

La osteoporosis se ha descrito como una enfermedad pediátrica con consecuencias geriátricas (76). Alcanzar la masa ósea máxima durante la juventud es sumamente importante. Se ha estimado que un incremento del 10 % en la DMO máxima (o pico de DMO) alcanzada en la juventud retrasaría 13 años el desarrollo de la osteoporosis, mientras

un cambio del 10 % en la edad de la menopausia o en el índice de pérdida ósea no menopáusicas retrasaría la osteoporosis aproximadamente 2 años, lo que sugiere que la DMO máxima puede ser el factor individual más importante en el desarrollo de la osteoporosis (77).

Son muchos los factores que determinan la propensión de una persona a desarrollar osteoporosis y sufrir las fracturas por fragilidad que ésta causa. Algunos de estos factores son inevitables, como los antecedentes familiares, mientras que otros pueden evitarse o mitigarse.

Según la International Osteoporosis Foundation, los **factores de riesgo independientes más importantes de OP** serían la **edad** (a mayor edad mayor riesgo), **ser mujer** y tener **antecedentes familiares de fracturas** por fragilidad (41). Además de estos, existen otros que por su elevada frecuencia deben ser tenidos en cuenta:

- **Bajo peso corporal:** En 2005, un metaanálisis evaluó el índice de masa corporal (IMC) como predictor del riesgo de fractura (78). Cuando se comparó el riesgo de fractura de pacientes con un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> con pacientes que presentaban IMC de 20 kg/m<sup>2</sup>, éste último se asoció con un incremento casi del doble del riesgo de fractura de cadera.
- **Antecedentes familiares de fractura:** El metaanálisis también demostró que los antecedentes familiares de fractura se asocian a un mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura, con un aumento del riesgo relativo del 17%, y un aumento de sufrir una fractura de cadera específicamente, del 49% (79).
- **Menopausia precoz:** Las mujeres que alcanzan la menopausia antes de los 40 años tienen mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura que las mujeres que la presentan a una edad posterior (80). La deprivación estrogénica se concreta en una falta de freno a la acción de los osteoclastos conllevando una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso, fundamentalmente trabecular, tanto por efecto directo como por efecto indirecto: el hipoestrogenismo acarrea una tendencia a la disminución de la absorción intestinal de calcio y un aumento de su excreción renal. Cuando la menopausia se produce de modo fisiológico, el efecto sobre el hueso es

aditivo al ocasionado por la edad, aunque la mayoría de los estudios encuentran que la masa ósea depende más del número de años transcurridos desde la menopausia y no tanto de la edad cronológica (81).

- **Caídas frecuentes:** Una tercera parte de la población mayor de 65 años experimenta al menos una caída al año. De los que caen, el 50% lo hace repetidamente y sólo un 5% de las caídas derivarán en fractura. Mientras que la proporción de caídas que resultan en una fractura es baja, el número absoluto de personas mayores que sufren una fractura por caída es alto, y esto impone grandes demandas a los sistemas sanitarios. La fragilidad física relacionada con el paciente anciano (paciente frágil) y con la capacidad deteriorada para realizar actividades de la vida diaria se ha considerado uno de los factores de riesgo más importantes para las caídas (82).

**Tabla 1.5. Factores de riesgo asociados a caídas con alto nivel de evidencia científica**

| <b>Dominio</b>            | <b>Factor de riesgo</b>  |
|---------------------------|--|
| Psicosocial / Demográfico | Edad avanzada<br>Caídas frecuentes<br>Uso de caminador<br>Limitaciones en las actividades diarias (ADL)  |
| Movilidad y equilibrio    | Marcha y movilidad deterioradas<br>Capacidad deteriorada para ponerse de pie   |
| Patrones de la marcha     | Velocidad de marcha reducida<br>Cadencia reducida<br>Longitud de paso reducida   |
| Neurosensorial/ Motor     | Visión <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mala sensibilidad al contraste visual</li> <li>- Disminución de la percepción de profundidad</li> <li>- Poca agudeza visual</li> </ul> Disminución del tiempo de reacción<br>Disminución de la fuerza muscular |
| Condiciones médicas       | Alteraciones en la cognición<br>Accidente cerebro vascular<br>Enfermedad de Parkinson<br>Patologías en el pie  |
| Fármacos                  | Paciente polimedicado<br>Fármacos psicoestimulantes<br>Benzodiazepinas<br>Antidepresivos<br>Antipsicóticos   |

Aunque se acepta que el factor aislado que ofrece más información pronóstica sobre el desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO, algunos de los factores de riesgo comentados pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura. De este modo, se ha sugerido que el diagnóstico, e incluso la decisión de instaurar tratamiento para la osteoporosis, deberían establecerse sobre una valoración global del riesgo más que sobre una medida aislada de la densidad mineral ósea. Con este objetivo se han desarrollado en los últimos años numerosas **escalas de predicción del riesgo de fractura** (83), de las cuales la más utilizada internacionalmente es el **FRAX o Fracture Rate Assessment Tool**.

En 2015, Kanis y colaboradores (84) intentaron cuantificar la cantidad de personas de 50 años o más en el mundo que tenían un alto riesgo de sufrir fracturas entre los años 2010 y 2040. La herramienta FRAX se basa en modelos individuales que combinan e integran factores de riesgo clínicos, con la DMO del cuello femoral. Los algoritmos del FRAX calculan la probabilidad de fractura a los 10 años, proporcionando la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes (fracturas osteoporóticas mayores) también a 10 años: fractura vertebral clínica, fractura de cadera, fractura de antebrazo y fractura de húmero (85).

**Figura 1.3. Herramienta FRAX en la web oficial de Sheffield**

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country>

FRAX<sup>®</sup> 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

10. Osteoporosis secundaria  No  Sí

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

12. DMO de Cuello Femoral  
Seleccione BMD ▾

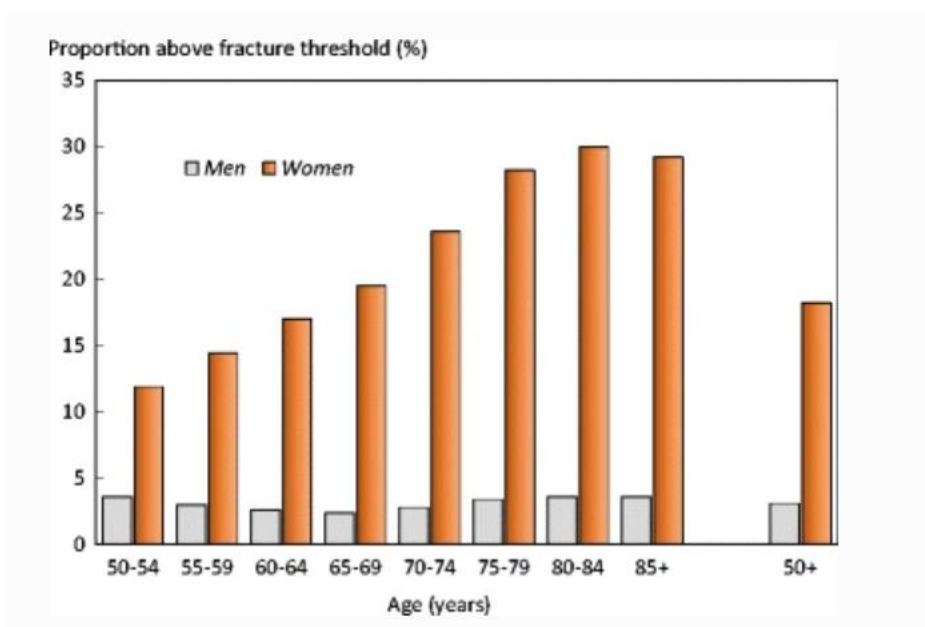
**Peso de Conversión**  
libras → kg

**Conversión Altura**  
pulgadas → cm



En 2010, 21 millones de hombres (3,1 %) y 137 millones de mujeres (18,2 %) tenían una probabilidad de fractura igual o superior al “umbral de fractura” (definido por los autores como el equivalente al de una mujer con una fractura por fragilidad previa y sin otros factores de riesgo clínico). Se prevé que la cantidad total de hombres y mujeres que estarán por encima del umbral prácticamente se duplicará para 2040, pasando de 158 millones en 2010 a 319 millones en 2040 (84).

**Tabla 1.6. Proporción (%) de hombres y mujeres en todo el mundo por encima del umbral de fractura por edad calculado sin DMO para 2010**



La aplicación de FRAX en España ha arrojado, hasta el momento, resultados desalentadores: la predicción de la probabilidad de fracturas de cadera resulta relativamente precisa, pero la de fractura osteoporótica mayor aparece claramente subestimada (86). Probablemente, esto se deba al hecho de la carencia de registros fidedignos nacionales sobre estas últimas, del escaso número de mujeres sobre las que fue diseñado FRAX y su baja representatividad geográfica (87). Igualmente, el índice resulta especialmente deficitario en la predicción del riesgo de fractura en las pacientes más jóvenes (por debajo de los 65 años) (88),

posiblemente, por la consideración exclusivamente del T-score femoral, que se resiente menos precozmente que el de columna (89).

En la evaluación clínica del paciente con osteoporosis la determinación cuantitativa de la masa ósea a través de la densitometría resulta esencial, tal como hemos visto, pero, al tratarse de un parámetro estático, no aporta información del ritmo de recambio óseo. En cambio, los **marcadores bioquímicos del remodelado óseo** nos ofrecen un análisis dinámico y global del esqueleto (90).

La matriz orgánica del hueso está constituida por colágeno tipo I en un 90%. Durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de colágeno, que son los que pasan al torrente sanguíneo (91). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada. Los marcadores óseos que miden la actividad osteoblástica se denominan de formación y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción (92).

Los telopéptidos carboxiterminales (CTX) y aminoterminal (NTX) del colágeno liberados durante el proceso de resorción ósea se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica ya que han demostrado una correlación significativa con la DMO en mujeres posmenopáusicas. (93).

La aplicación clínica actual más relevante de los marcadores de recambio óseo en la osteoporosis es la **evaluación de la respuesta terapéutica**. Diversos estudios han demostrado que tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo tanto en los marcadores de resorción (en un plazo de 4 a 6 semanas), como en los de formación ósea (entre 2 y 3 meses). En la mayoría de los casos existe un valor valle que se alcanza entre 2 y 3 meses después del comienzo del tratamiento y se mantiene constante mientras el paciente continúa con el fármaco. Un cambio significativo sería una reducción entre el 40-70% en los marcadores de resorción (CTX en suero y orina y NTX en

orina), cuando se usa un antirresortivo potente (bifosfonatos, denosumab), y descensos más modestos (30-40%) con fármacos menos potentes (raloxifeno). Por consiguiente, las modificaciones dependerán del agente terapéutico empleado y del marcador analizado.

De esta manera, el hecho de no observar estos niveles de reducción indicaría una mala adhesión al tratamiento por parte del paciente o la administración inadecuada del fármaco. (94).

El uso de biomarcadores podría permitir la identificación de pacientes con mayor riesgo de fractura y monitorizar la respuesta terapéutica. Al tratarse de mediciones no invasivas y relativamente económicas, podría extenderse su empleo, ya que posibilitaría una medición seriada y en intervalos cortos de las variaciones en el recambio óseo. Sin embargo, su variabilidad analítica y biológica limita en la actualidad su aplicabilidad clínica. La edad, sexo, etnia, reparación de fracturas, función renal y hepática, otras enfermedades asociadas, etc, son variables que no pueden ser controladas y, para minimizar su efecto, sería preciso usar valores de referencia adecuados para cada circunstancia, algo muy difícil en la práctica clínica (95). Algunos marcadores en particular están muy influidos por la ingesta, como es el caso del CTX sérico. La determinación en orina obligará a ajustar los resultados según la excreción de creatinina. En términos generales, se estima que la variabilidad de los marcadores medidos en orina es del 20-30% y de los medidos en suero del 10-15% (96).

En resumen, teniendo en cuenta la evidencia de que se dispone en la actualidad y la amplia variabilidad analítica y biológica, no se recomienda la determinación sistemática de marcadores de remodelado óseo en la evaluación de los pacientes con osteoporosis.

Además de la clasificación de la osteoporosis según el valor de densidad mineral ósea de la que hemos hablado hasta ahora, existen otras clasificaciones de la OP, por ejemplo, en base a su etiología. Hablamos de **osteoporosis secundaria** cuando la causa de disminución de densidad mineral ósea y/o fractura es conocida y está relacionada con el desarrollo de patologías como ciertas enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, nefropatías,...), endocrinológicas (diabetes, hiperparatiroidismo,...), gastrointestinales y nutricionales (gastrectomía, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, celiaquía,...)

etc, o cuando aparece como efecto adverso de algún fármaco, como fármacos hormonales: glucocorticoides y ACTH, análogos y antagonistas de GnRH, antiandrógenos, tamoxifeno, Inhibidores aromatasa; anticoagulantes como la heparina o los cumarínicos, antiácidos de aluminio/ fosfato, inhibidores bomba protones y diversos fármacos quimioterápicos, entre muchos otros.

**Tabla 1.7. Causas secundarias de osteoporosis (97)**

|  |  | Riesgo clínico de fracturas |
|--|--|-----------------------------|
| <b>Endocrinas</b>  |  |                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Cushing.</li><li>• Hipogonadismo en hombres o mujeres.</li><li>• Hipertiroidismo.</li><li>• Hiperparatiroidismo primario.</li><li>• Amenorrea premenopausica.</li><li>• Menopausia precoz incluida la quirúrgica (&lt;45 años).</li><li>• Addison.</li><li>• Diabetes tipo 1.</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Elevado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li></ul> |                             |
| <b>Reumatológicas</b>  |  |                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Artritis reumatoide.</li><li>• Espondilitis anquilopoyética.</li><li>• LES.</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Moderado.</li></ul>  |                             |
| <b>Fármacos</b>  |  |                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticoides (3 o más meses con una dosis de glucocorticoides equivalente o mayor a 5 mg/día de prednisona).</li><li>• Inhibidores de la aromataasa (anastrozol y letrozol).</li><li>• Anticonvulsivantes (fenitoína y fenobarbital más que carbamazepina y ácido valproico).</li><li>• Heparinas intravenosas las no fraccionadas más que las de bajo peso molecular.</li><li>• Ciclosporina A.</li><li>• Tacrólimus.</li><li>• Tamoxifeno.</li><li>• Micofenolato mofetil.</li><li>• Medroxiprogesterona depot.</li><li>• Pioglitazona y rosiglitazona.</li><li>• Posible riesgo: ISRS, litio, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones y topiramato.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo elevado.</li><li>• Riesgo elevado.</li></ul>  |                             |
| <b>Gastrointestinales</b>  |  |                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Celíaca.</li><li>• Enfermedad Inflamatoria Intestinal.</li><li>• Cirugía bariática.</li><li>• Gastrectomía.</li><li>• Cirrosis biliar primaria.</li><li>• Insuficiencia pancreática.</li><li>• Malabsorción.</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Moderado.</li><li>• Elevado.</li></ul>                     |                             |
| <b>Neoplasia</b>   |  |                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Mieloma múltiple.</li><li>• Leucemia.</li><li>• Mastocitosis.</li></ul>  |  |                             |
| <b>Renales</b>   |  |                             |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiencia renal o fallo renal.</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Moderado.</li></ul>  |                             |

La osteoporosis secundaria es la principal causa de baja masa ósea y fracturas en la población menor de 45 años (población joven) (98); de hecho, se ha descrito que alrededor del 50% de los individuos jóvenes con osteoporosis, tanto hombres como mujeres, presentan enfermedades o fármacos relacionados con su desarrollo, siendo el tratamiento prolongado con glucocorticoides una de las causas más frecuentes (97).

En la **osteoporosis primaria** no identificamos la causa de la pérdida ósea. La osteoporosis primaria más frecuente es la que ocurre en mujeres después de la menopausia y que se conoce como **osteoporosis posmenopáusica (OPM)**. El presente trabajo se centra en este tipo de osteoporosis.

## ***1.2. La osteoporosis posmenopáusica, un problema sanitario global***

En 2010, se estimó que **22 millones de mujeres y 5.5 millones de hombres en la Unión Europea tenían osteoporosis** usando el criterio diagnóstico de la OMS (99). La incidencia de nuevas fracturas en ese año fue de 3.5 millones, que comprende aproximadamente 610.000 fracturas de cadera, 520.000 fracturas vertebrales, 560.000 fracturas de antebrazo y 1.800.000 otras fracturas (pelvis, costillas, húmero, tibia, peroné, clavícula, escápula, esternón y otras fracturas femorales) (99). **Tres de cada cuatro fracturas ocurrieron en mujeres.** Debido a los cambios en la demografía de la población, el número anual de fracturas por fragilidad se prevé que aumente de 3.5 millones en 2010 a 4.5 millones en 2025, lo que significa un aumento del 28% (99)

Los datos de prevalencia de OP en España los tenemos de un estudio ya clásico de Díaz Curiel y cols publicado en 2011 en el que se realizó DEXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años (100). Se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%). La edad se identificó como un factor de riesgo importante para la aparición de OP, de manera que la prevalencia en el grupo de mujeres de 60 a 69 años fue del 24,29% y subió al **40,0% en el grupo de 70 a 79 años**. Los valores de prevalencia

fueron menores cuando la DMO era tomada en el cuello femoral, de manera que en el grupo de 70 a 79 años fue del 24,2% (Tabla 1.9). (100)

**Tabla 1.8. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población femenina española por grupos de edad (89)**

| Edad  |              | Prevalencia %<br>(L2-L4) | Prevalencia %<br>(Cuello femoral) |
|-------|--------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 20-44 | Osteopenia   | 13                       | 13                                |
|       | Osteoporosis | 1                        | 1                                 |
| 45-49 | Osteopenia   | 32                       | 27                                |
|       | Osteoporosis | 5                        | 0                                 |
| 50-59 | Osteopenia   | 42                       | 39                                |
|       | Osteoporosis | 9                        | 1                                 |
| 60-69 | Osteopenia   | 50                       | 51                                |
|       | Osteoporosis | 24                       | 5                                 |
| 70-79 | Osteopenia   | 40                       | 58                                |
|       | Osteoporosis | 40                       | 24                                |

A pesar de la alta prevalencia identificada ya en 2011, los mismos autores señalan una de las limitaciones más importantes del estudio, que fue que entre los criterios de exclusión del estudio figuraba la existencia de osteoporosis establecida conocida, es decir, personas con antecedentes de fractura de cadera o aplastamientos vertebrales conocidos, algunas de ellas en tratamiento farmacológico, no entraron en el estudio, por lo que la prevalencia verdadera de la enfermedad debía ser probablemente mayor.

Las fracturas por fragilidad representan un riesgo para la salud de las personas de 50 años o más. En España, el riesgo de sufrir una fractura de cadera durante toda la vida (*life-time risk* en inglés) en esta población es del 9.8% para mujeres, más alto que para fracturas vertebrales (7.0%). Además, el riesgo de sufrir de por vida una fractura por fragilidad a los 50 años en España (20% para mujeres; 18% para hombres) es comparable al riesgo de accidente cerebro vascular en Europa (20% para mujeres; 14% para hombres) (101).

Las fracturas por fragilidad representan una carga considerable para las personas que las sufren, para quienes los asisten y para sus familiares. La fractura de cadera es quizás la peor consecuencia de la OP, tanto para los pacientes como para los sistemas de salud (46). La edad avanzada de los pacientes afectados (mayor prevalencia a partir de los 75 años), la necesidad de cirugías complejas y el alto impacto en la movilidad de los pacientes hacen que la carga de la fractura de cadera sea muy alta, aunque se subestima sistemáticamente ya que en general sólo se considera el coste relacionado con el período de hospitalización del paciente fracturado. Es la fractura que produce mayores cifras de mortalidad tanto durante la hospitalización como después del alta. La mortalidad durante los 5 años posteriores a la fractura de cadera es aproximadamente un 20 % mayor de lo esperado, y la mayoría de estas muertes prematuras se producen dentro de los 6 primeros meses posteriores a la fractura de cadera (46).

En España, la incidencia anual de fracturas de cadera en pacientes de más de 65 años se ha estimado en 36,000 (90.5% de todas las fracturas de cadera), y continúa aumentando debido al envejecimiento de la población (aumento del 18% entre 1997 y 2008) (102).

La evidencia sobre la carga económica y social de la fractura de cadera en España es muy limitada tanto a nivel nacional como de comunidad autónoma, teniendo en cuenta las diferencias entre sistemas regionales de salud. El estudio de Caeiro et al de 2012 (92) estimó la utilización de recursos sanitarios (URS) y costes asociados a las fracturas de cadera osteoporóticas en pacientes  $\geq 65$  años durante el año siguiente a la fractura, en seis Comunidades Autónomas de España: Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, Madrid y País Vasco. La duración media del ingreso hospitalario fue de 15 días y el coste asociado a la fractura varió según la CCAA, entre los 12.321€ de Madrid y los 7.031€ de Andalucía. Durante los 12 meses de seguimiento, la mortalidad más elevada se observó en Galicia (mujer/hombre: 20,4/45,5%) y en la Comunidad Valenciana (20,8/18,5%), y la más baja en Cataluña (7,8/20,8%) y el País Vasco (3,2/22,2%). La mortalidad fue numéricamente más elevada en hombres que en mujeres en todas las CC.AA. A pesar de que aproximadamente uno de cada 3 pacientes había sufrido una fractura previa a la de cadera, solo uno de cada 6 había recibido tratamiento osteoporótico, lo que sugiere una inadecuada



prevención de esta costosa complicación. Según los autores, variaciones en los días de hospitalización, días de demora quirúrgica, número de sesiones de rehabilitación o asistencia domiciliaria después de la fractura, podrían determinar las diferencias entre Comunidades así como diferencias en las políticas sanitarias de las CC.AA y a la variabilidad en el manejo del proceso entre los diferentes hospitales (103) (104).

El abordaje a nivel nacional de este problema sanitario y el consenso de unas pautas de actuación comunes sería deseable, ya que podría suponer grandes beneficios tanto a nivel social como en el aspecto económico.

### ***1.3. Justificación y aportaciones de esta tesis doctoral***

Desde que la OMS definió en 1994 la osteoporosis en base a una clasificación epidemiológica (35) hasta nuestros días, se han sucedido importantes hitos científicos, médicos y tecnológicos que nos han llevado a pensar que estábamos muy cerca de disminuir notablemente la carga de esta devastadora enfermedad. La prevención de las fracturas por fragilidad parecía estar claramente a nuestro alcance: tenemos estrategias terapéuticas que incluyen la modificación de hábitos nutricionales y de ejercicio, junto a nuevos medicamentos efectivos en la prevención de nuevas fracturas. Sin embargo, a pesar de todo ello, existen pacientes que no se benefician de todos estos avances (17).

Esta tesis doctoral se inició para encontrar respuestas a una serie de preguntas que nos planteamos acerca del paciente con osteoporosis en nuestro país:

- ¿Existen protocolos de actuación sobre el manejo del paciente con OP y sobre la responsabilidad de cada especialidad médica?,
- ¿Están definidos los criterios de derivación entre especialistas en función de las características de los pacientes con OP?,
- ¿Existe un acuerdo en el seguimiento y la prevención de fracturas en la paciente con OP postmenopáusica?,
- ¿Existe acuerdo sobre las diferentes escalas e instrumentos de valoración que nos ayuden a valorar el grado de severidad de la enfermedad y la evolución del paciente?

La investigación sobre esas preguntas constituye el estudio **CONCRETO**, acrónimo de ***Consenso sobre los criterios de derivación de la paciente con osteoporosis posmenopáusica en el sistema sanitario español.***

Los resultados del estudio CONCRETO revelaron un punto de partida excepcional acerca del manejo de la paciente con OPM en nuestro país. Se identificaron las áreas más críticas de actuación, así como las principales medidas que deberían tomarse y la probabilidad de que se adoptaran en nuestro Sistema Nacional de Salud. Las principales líneas de actuación fueron las siguientes:

- ❑ Necesidad de desarrollar protocolos de manejo clínico de los pacientes con OP, que incluyan los criterios claros de derivación entre las diferentes especialidades con responsabilidad sobre las decisiones.
- ❑ Establecer equipos o unidades multidisciplinares para prevención de fracturas, en dónde se definan los especialistas involucrados en cada momento según el perfil de riesgo del paciente. Se identificó como absolutamente necesario asegurar la continuidad asistencial del paciente, estableciendo pautas para la comunicación entre la atención especializada y la atención primaria.
- ❑ Necesidad de establecer objetivos de tratamiento según el perfil de riesgo del paciente, basado en el riesgo de desarrollar una fractura osteoporótica.
- ❑ Necesidad de consensuar el uso de instrumentos de valoración del riesgo de fractura osteoporótica, tales como escalas o cuestionarios que sean fáciles de manejar por todos los profesionales implicados en la enfermedad.

Los resultados del estudio CONCRETO se han publicado en una revista internacional, ***Advances in Therapy en 2016 (IP: 3,260)*** (J del Pino Montes, J Blanch, X Nogués, MJ Moro, MC Valero, **L Canals**, L Lizán. *Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish Healthcare System. Advances in Therapy, 2016; 33, 658-669. DOI 10.1007/s12325-016-0314-9*), y junto a la discusión y conclusiones, se desarrollará plenamente en el capítulo de ***Resultados*** de esta tesis.

Como se ha comentado, uno de los consensos alcanzados en el CONCRETO hacía referencia a la necesidad de establecer objetivos de tratamiento según el perfil de riesgo del paciente, basado en el riesgo de desarrollar una fractura osteoporótica. Los profesionales necesitaban disponer de **unos objetivos a alcanzar con el tratamiento farmacológico**, al igual que ya existe con la diabetes, la colesterolemia o la artritis reumatoide.

La estrategia de tratamiento en la OP no está clara. Existe suficiente evidencia de que la peor consecuencia de una fractura en pacientes con osteoporosis es a menudo la discapacidad, la pérdida de independencia y la muerte prematura (32) (33). La incidencia de una fractura por fragilidad, independientemente de la ubicación de la fractura, se ha demostrado que duplica el riesgo de una fractura posterior (34). Este riesgo es todavía mayor en los dos años siguientes a la fractura, y a partir de aquí va decreciendo (35). A pesar de la gravedad de estas consecuencias, el tratamiento del paciente fracturado es inadecuado y ha disminuido en los últimos años (36) (37). En la actualidad existen numerosos fármacos antiosteoporóticos (AOP) aprobados por diferentes agencias reguladoras, indicados en el tratamiento de la osteoporosis y en la prevención de las fracturas que ocasiona. Entre el grupo de los **bifosfonatos orales** los que poseen mayor evidencia son el ácido alendrónico (105) (106), ácido risedrónico (40) (107) y ácido ibandrónico (108) (109) y el ácido zoledrónico (42) en **administración endovenosa**. **Denosumab** (38) y **teriparatida** (110), ambos en presentación subcutánea tienen numerosos estudios clínicos que demuestran sobradamente su eficacia en la reducción de las nuevas fracturas, especialmente las fracturas vertebrales, que pueden evitarse en un porcentaje de entre el 50 y el 70% dependiendo del fármaco. Numerosas Guías nacionales e internacionales publicadas por las principales Sociedades Médicas especializadas recomiendan el uso de estos tratamientos en pacientes con alto riesgo de fractura en prevención primaria (prevenir la primera fractura) o para prevenir nuevas fracturas en prevención secundaria (17) (44) (45).

- **En el ámbito internacional**, JA Kanis, C Cooper, R Rizzoli y JY Reginster publican en *Osteoporosis International* de octubre de 2018, la **Guía europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas** en nombre del

*Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) y el Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (44).* Se trata de una revisión sistemática sobre las áreas de mayor relevancia en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica:

- el papel de la medición de la densidad mineral ósea para el diagnóstico de osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura;
- el manejo general y farmacológico de la osteoporosis y el seguimiento del tratamiento;
- la evaluación de riesgo de fractura;
- las estrategias de búsqueda de casos y la identificación de pacientes con riesgo;
- y la economía sanitaria del tratamiento.

La actualización incluye nueva información sobre la valoración de la microestructura ósea en la evaluación del riesgo de fractura, el papel de FRAX® y de las unidades de coordinación de fracturas (Fracture Liason Services, en inglés) en la prevención secundaria de fracturas, los efectos a largo plazo de la ingesta dietética sobre el riesgo de fractura y el aumento del riesgo de fractura cuando se detiene el tratamiento farmacológico.

Se mencionan los diferentes fármacos indicados para el tratamiento de la OPM según la evidencia publicada sobre ellos y se recomiendan condiciones de uso.

- **A nivel nacional**, J. González-Macías, J. del Pino-Montes, J.M. Olmos y X. Nogués, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación del Metabolismo Mineral) publican en la Revista Clínica Española de 2015 (45) una guía que actualiza aspectos tratados en versiones anteriores y que también introduce otros nuevos. Los primeros se refieren fundamentalmente a las novedades terapéuticas aparecidas antes de la publicación de la Guía (ácido zoledrónico, denosumab, bazedoxifeno), que provocan una modificación del algoritmo de elección del fármaco. Los segundos tienen que ver con

el control terapéutico, la descripción de nuevos efectos secundarios (que han condicionado cambios en los patrones de conducta terapéutica, como es el caso de la fractura atípica de fémur en algunos pacientes con tratamiento prolongado con BPs), la duración del tratamiento (con la consideración de las denominadas «vacaciones terapéuticas»), los cambios de tratamiento que pueden imponer unas u otras circunstancias, y el denominado tratamiento secuencial. En relación con este último se introdujo un nuevo algoritmo terapéutico que incluye los fármacos que se evalúan en la Guía.

Ambas Guías, que se analizan en mayor profundidad en el apartado de Discusión, coinciden en los tratamientos farmacológicos prioritarios en la osteoporosis y hacen recomendaciones según la evidencia publicada. La Guía de la SEIOMM propone un algoritmo de tratamiento que incluye criterios farmacoeconómicos.

Así mismo, ambas Guías hacen referencia a un nuevo término utilizado en los últimos años y que ayuda a enfocar el problema: se habla de “brecha de tratamiento” o *treatment gap* en inglés. La brecha de tratamiento en la osteoporosis se define como la proporción de pacientes no tratados con fármacos antiosteoporóticos en el año después de una fractura (46). Varias publicaciones muestran que en la mayoría de países sólo el 10-20% de pacientes que ha sufrido una fractura por fragilidad recibe tratamiento AOP y aunque ha aumentado el nivel de atención dirigida a disminuir esa brecha, las tendencias a largo plazo parecen indicar que en los últimos años ha ido a peor (47) (48) (49).

La brecha de tratamiento ha aumentado en España un 40% en hombres y un 43% en mujeres desde 2010, y se estima que sólo un 28% de mujeres recibe un tratamiento AOP el año siguiente a una primera fractura (50).

La falta de tratamiento en pacientes con una fractura de cadera ha sido descrita como "escandalosa" por algunos autores (51). Recientemente, algunas publicaciones se han referido a esta situación como “crisis”, y los mismos autores señalan que "lo que es inconcebible para un paciente después de un infarto de miocardio (falta de prevención secundaria) es la norma en la gran mayoría de los pacientes dados de alta hospitalaria

después de una fractura de cadera " (52). Claramente, los enfoques previos para identificar y tratar la osteoporosis han sido ineficaces. Sin embargo, la crisis actual está generando un renovado interés en la osteoporosis y ha estimulado una "llamada a la acción" entre diferentes grupos científicos de todo el mundo (53).

Varios autores se han aventurado a discutir sobre la causa o causas principales que nos han llevado a la crisis en el tratamiento de la OP. **A diferencia de otras enfermedades crónicas como la hipertensión (54), la hipercolesterolemia (55), la diabetes (56) o la artritis reumatoide (57), en la osteoporosis no existe un claro objetivo terapéutico.** Hasta ahora, existe consenso en que el objetivo último de un tratamiento para la osteoporosis es la reducción de la fractura por fragilidad. La evaluación del riesgo futuro de fractura con una herramienta de predicción de fractura (FRAX o *Fracture Rate Assessment Tool*) y la densidad mineral ósea (DMO) como medida de valor diagnóstico y pronóstico de fractura, son dos de las variables que se evalúan en los ensayos clínicos de los fármacos que han de demostrar eficacia antiosteoporótica. Los pacientes son monitorizados en la práctica clínica mediante mediciones de DMO y, ocasionalmente, con los niveles de marcadores de recambio óseo (MRO). Una intervención terapéutica se considera un éxito si no ocurren nuevas fracturas, la DMO aumenta o permanece estable y los BTM cambian apropiadamente (58).

En la osteoporosis la estrategia *Treat-to-Target* (T2T) o la **búsqueda de un objetivo terapéutico claro y definido**, presenta numerosas discrepancias: en primer lugar qué objetivos deberían utilizarse para su aplicación y su abordaje, pero, además del tipo de objetivo, todavía existe mayor controversia sobre si el tratamiento debe mantenerse indefinidamente y bajo qué circunstancias (59), de nuevo en contraste con otras patologías crónicas (diabetes, hipertensión, dislipidemia y artritis reumatoide) que tienen objetivos de tratamiento bien establecidos que facilitan el manejo médico de la enfermedad a largo plazo, con una clara estrategia T2T (60) (61).

En 2016 la Sociedad Americana para la Investigación del Metabolismo Óseo y Mineral (ASBMR) y la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) de los Estados Unidos formaron un grupo de trabajo para desarrollar los principios del T2T e identificar los principales puntos críticos para implementar este enfoque terapéutico (62). Con la estrategia del T2T, primero

se establecería un objetivo terapéutico y la elección del tratamiento se determinaría por la probabilidad de lograr ese objetivo. Los objetivos del tratamiento serían: la ausencia de fracturas y una puntuación de DMO  $> -2.5$ . El progreso hacia el logro del objetivo se evaluaría periódica y sistemáticamente mediante la estimación del cumplimiento del paciente con el tratamiento, la revisión del historial de fracturas, la repetición de una radiografía vertebral cuando esté indicado y la medición repetida de la densidad mineral ósea. Con estos datos, se tomaría la decisión de detener, continuar o cambiar la terapia.

En general, el enfoque definido por el grupo de trabajo americano podría aplicarse a la práctica clínica diaria, sin embargo, la aplicación del tratamiento dirigido por objetivos no puede lograrse completamente hasta que la mayoría de los medicamentos disponibles proporcionen aumentos en la DMO elevados y una mayor reducción en el riesgo de fractura que los que están aprobados actualmente; solo entonces se podrán alcanzar los objetivos en los pacientes con un alto riesgo de fractura (57).

En España, se desconoce cuál es el grado de acuerdo entre las diferentes especialidades médicas que tratan pacientes con OP respecto a la aplicación del tratamiento dirigido por objetivos. Ninguna sociedad médica se ha posicionado en ningún sentido respecto a la estrategia T2T en la osteoporosis, **pero uno de los consensos obtenidos con nuestro estudio CONCRETO abogaba claramente a la necesidad de establecer un consenso mínimo entre los profesionales sanitarios con decisión sobre el tratamiento de los pacientes.**

Consideramos totalmente relevante continuar nuestra línea de investigación hacia un nuevo estudio *Delphi* para **identificar, consensuar y averiguar la probabilidad de que se establezcan en la práctica habitual, unos objetivos consensuados que permitan valorar si una intervención farmacológica ha tenido éxito (éxito terapéutico) o no (fracaso terapéutico).**

Este objetivo constituye el segundo trabajo de investigación de esta tesis, publicado en [Osteoporosis International en 2018](#) (X Nogués, JM Nolla, E Casado, E Jódar, M Muñoz Torres, JM Quesada Gómez, **L Canals**, M Balcells, L Lizán. *Spanish Consensus on Treat to Target for Osteoporosis.*

*Osteoporosis International*, 2018; 29, 489-499. DOI 10.1007/s00198-017-4310-y. IP: 3,895) y se desarrollará extensamente en el apartado de Resultados y Discusión de esta tesis.

Por último, parece ser que no todos los médicos ofrecen el tratamiento más apropiado al paciente, y que muchos pacientes abandonan el tratamiento por la aparición de efectos adversos o simplemente por falta de adherencia (63). Nuestro estudio CONCRETO destacó la necesidad de tener en cuenta al paciente a la hora de tomar decisiones sobre su enfermedad. El médico de atención primaria es el que mejor conoce al paciente, de manera que reivindica el papel del paciente en la gestión de su enfermedad y en la continuidad de la gestión asistencial. En muchas ocasiones parece que no se ha buscado la involucración del paciente en el seguimiento de su enfermedad, los médicos reconocen que han fallado en educar al paciente acerca de las peores consecuencias de la osteoporosis, fundamentalmente la pérdida de movilidad y de la independencia después de una fractura vertebral, así como el aumento de mortalidad después de una fractura de cadera.

Teniendo en cuenta que las percepciones de los pacientes y de los profesionales con respecto a varios aspectos de la patología y del tratamiento no siempre coinciden (64), estudiar y establecer la perspectiva de los pacientes acerca de cuáles son sus necesidades, preocupaciones, expectativas o preferencias sobre el manejo de su enfermedad y su tratamiento adquiere cada vez más relevancia.

Desde la publicación del estudio CONCRETO, ha aumentado la evidencia publicada sobre la toma de decisiones compartidas médico-paciente en la osteoporosis. Varios estudios demuestran que involucrar al paciente contribuye a obtener mejoras en el conocimiento y la autopercepción del riesgo de fracturas, aumenta el cumplimiento y la persistencia al tratamiento y reduce la ansiedad y el conflicto en la toma de decisiones, lo que deriva en un aumento en la satisfacción por el tratamiento. En aquellos casos donde existe más de una opción terapéutica, como es el caso de la osteoporosis, involucrar al paciente y considerar sus preferencias en la toma de decisiones es especialmente relevante.



*El tercer foco de interés de este tercer trabajo ha sido pues, identificar, seleccionar y sintetizar la información disponible en la literatura científica sobre las preferencias de pacientes por los atributos de los tratamientos y por la toma de decisiones sobre el tratamiento para la osteoporosis, así como su grado de satisfacción con el tratamiento. (L Canals, M Comellas, L Lizán. Preferences, shared decision-making and degree of satisfaction with treatment for osteoporosis. A systematic review of the literatura. Manuscrito enviado en septiembre de 2020 a revisión para su publicación como investigación original a la revista **Journal of Comparative Effectiveness Research** (IP: 2,268),*

El objetivo de esta revisión sistemática ha sido identificar, seleccionar y sintetizar la información disponible en la literatura científica sobre las preferencias de pacientes por los atributos de los tratamientos y por la toma de decisiones sobre el tratamiento para la osteoporosis, así como su grado de satisfacción con el tratamiento. En la actualidad, la relación clínica está evolucionado hacia una medicina centrada en el paciente cuyo objetivo es mejorar los resultados sanitarios de pacientes individuales, teniendo en cuenta sus preferencias, objetivos y valores, así como los recursos económicos disponibles. Este modelo de atención hace hincapié en la importancia de que los profesionales y los pacientes trabajen en conjunto para la obtención de los mejores resultados clínicos posibles. La medicina centrada en el paciente promueve la participación de los pacientes en la toma decisiones clínicas, dando importancia a la personalización terapéutica, incorporando las preferencias de los pacientes en la elección del tratamiento, con el objetivo de mejorar estos resultados en la atención sanitaria.

Así pues, el plan de investigación que constituye la tesis tomaría un formato de **tesis por compendio de publicaciones**, que incluiría las siguientes publicaciones/manuscritos:

1. *Expert consensus on the management of patients with postmenopausal osteoporosis in the Spanish Healthcare System. Publicado en **Advances in Therapy, 2016** (IP: 3,260) (J del Pino Montes, J Blanch, X Nogués, MJ Moro, MC Valero, **L Canals**, L Lizán. Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish*

Healthcare System. *Advances in Therapy*, 2016; 33, 658-669. DOI 10.1007/s12325-016-0314-9)

2. ***Spanish consensus on treat to target for osteoporosis.*** Publicado en **Osteoporosis International, 2017** (IP: 3,895)

(X Nogués, JM Nolla, E Casado, E Jódar, M Muñoz Torres, JM Quesada Gómez, **L Canals**, M Balcells, L Lizán. *Spanish Consensus on Treat to Target for Osteoporosis.* *Osteoporosis International*, 2018; 29, 489-499. DOI 10.1007/s00198-017-4310)

3. ***Preferences, shared decision-making and degree of satisfaction with treatment for osteoporosis. A systematic review of the literature.*** Manuscrito enviado en septiembre de 2020 a revisión para su publicación como investigación original a la revista **Journal of Comparative Effectiveness Research** (IP: 2,268)

L Canals, M Comellas, L Lizán. ***Preferences, shared decision-making and degree of satisfaction with treatment for osteoporosis. A systematic review of the literature***

## 2. OBJETIVOS DE LA TESIS

La presente tesis doctoral tiene como principal objetivo **investigar la realidad asistencial del paciente con una osteoporosis en nuestro país, y proponer nuevas líneas de actuación que mejoren el escenario actual (Estudio CONCRETO)**, analizar y consensuar los objetivos terapéuticos clínicos y farmacológicos de la enfermedad (***Estandarizar objetivos adecuados con el tratamiento farmacológico en la osteoporosis posmenopáusica según la estrategia del Treat to target***) y valorar el punto de vista del paciente que sufre la osteoporosis (***Preferencias, toma de decisiones compartidas y grado de satisfacción con el tratamiento en la osteoporosis***).

Cada estudio que forma parte de esta tesis, correspondiente con una publicación, aborda una serie de objetivos que se articulan en aras de lograr el objetivo final. A continuación, se enumeran los objetivos generales y específicos de cada uno de los estudios.

### ***2.1. Objetivos del estudio CONCRETO: Consenso sobre los Criterios de Derivación de la Paciente con Osteoporosis Posmenopáusica en el Sistema Sanitario Español.***

El objetivo principal del estudio CONCRETO es establecer cuál es la situación actual y la perspectiva de futuro del manejo de la paciente con osteoporosis postmenopáusica, con y sin fracturas óseas, considerando su prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento desde el punto de vista de los especialistas, en el ámbito público sanitario español.

Los objetivos secundarios son:

- Conocer el nivel de consenso que existe entre los diferentes especialistas involucrados en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica en relación a instrumentos de diagnóstico y valoración a emplear, circuitos de derivación de la paciente y protocolos de actuación a seguir en la práctica clínica habitual.

- Identificar los aspectos del manejo clínico de la paciente con osteoporosis posmenopáusica cuya optimización o consecución en el futuro es altamente deseable por los especialistas.
- Definir líneas de actuación destinadas a optimizar el manejo clínico de la paciente con osteoporosis posmenopáusica en el ámbito sanitario público español, a partir del consenso de los especialistas.

## **2.2. *Objetivos del segundo estudio: Consenso Español sobre el Treat to Target en Osteoporosis***

El objetivo principal del estudio es establecer el uso y la aplicabilidad del concepto *treat to target* en el tratamiento de la osteoporosis en el ámbito sanitario español.

Los objetivos secundarios son:

- Definir, por consenso, los elementos que se deben tener en cuenta a la hora de aplicar el concepto *treat to target* en el tratamiento de la OP.
- Determinar cuáles pueden ser las barreras existentes para la aplicación del concepto *treat to target* en la práctica clínica habitual de la osteoporosis.
- Definir posibles acciones a adoptar en el sistema sanitario español para fomentar el uso del concepto *treat to target* en el tratamiento de la osteoporosis.

## **2.3. *Objetivos del estudio sobre las Preferencias, toma de decisiones compartidas y grado de satisfacción con el tratamiento en la Osteoporosis. Revisión sistemática de la literatura***

El objetivo de esta revisión sistemática es identificar, seleccionar y sintetizar la información disponible en la literatura científica sobre las preferencias de pacientes por los atributos de

los tratamientos y por la toma de decisiones sobre el tratamiento para la osteoporosis, así como su grado de satisfacción con el tratamiento.

Los objetivos secundarios son:

- Conocer la percepción de los pacientes con osteoporosis acerca de su participación en el proceso de toma de decisiones.
- Establecer la perspectiva de los pacientes acerca de cuáles son sus necesidades, preocupaciones, expectativas o preferencias sobre el manejo de su enfermedad y su tratamiento
- Proponer nuevas estrategias encaminadas a mejorar la implicación del paciente con osteoporosis en manejo de su enfermedad.

En definitiva, los objetivos de los distintos estudios se encuentran interrelacionados, de manera que, aunque independientes, cada uno de ellos se puede entender como un eslabón para conseguir el objetivo global, que es en realidad mejorar la realidad asistencial actual del paciente con osteoporosis para evitar la peor evolución de la enfermedad: las fracturas y la muerte.



### 3. RESULTADOS: PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS DOCTORAL

#### ***3.1. Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish Healthcare System; Advances in Therapy, 2016 (IP: 3,260)***

Este estudio ha sido publicado como investigación original en la revista *Advances in Therapy* (Factor de Impacto: 3,260), con referencia: Del Pino-Montes J, Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MC, Canals L, Lizán L. Expert consensus on the management of patients with postmenopausal osteoporosis in the Spanish healthcare system. *Advances in Therapy*, 2016; 33:658–69.

##### **3.1.1. Abstract**

###### ***Introduction***

The management of postmenopausal osteoporosis (PMO) in routine clinical practice differs considerably from guideline recommendations. The objective of our study was to reach a consensus on the management of PMO, considering prevention, diagnosis, treatment and follow-up, according to expert opinion in Spain.

###### ***Methods***

A two-round Delphi technique was conducted, including 38 experts. The questionnaire contained 35 sections, each one including 1–10 questions (n = 308) based on a literature review and contributions from the scientific steering committee. Each question was scored

by experts from the current (1 = no occurrence, 9 = occurrence in all cases), wish (1 = total rejection; 9 = wish) and prediction (1 = no occurrence at all; 9 = occurs with maximum probability) perspectives. Consensus (wish and prediction perspectives) was considered when >75% of experts scored 7–9 (agreement) or 1–3 (disagreement).

### **Results**

Overall, consensus was achieved on 75% of questions. While protocols of clinical management and consultation/referral should be followed, their implementation is unlikely. Furthermore, the medical specialties currently involved in PMO management are poorly defined. PMO patients without fracture should be managed (prevention, diagnosis, treatment and follow-up) in both primary care and rheumatology settings; however, experts predicted that only treatment and follow-up will be assumed by these specialties. A multidisciplinary team should be involved in patients with fracture. No assessment tools are usually applied, and prediction indicated that they will not be used.

### **Conclusion**

Efforts should be focused on questions with high divergence between wishes and predictions, defining actions that will improve PMO management. Collaboration between scientific societies and health authorities to address the identified opportunities of improvement is proposed

### **KEYWORDS**

Consensus; Delphi; Postmenopausal osteoporosis; Rheumatology

#### **3.1.2. Introduction**

Globally, postmenopausal osteoporosis (PMO) is the most prevalent bone disease in the general population [1]. It affects 35% of Spanish women over the age of 50, a percentage that rises to 52% in those over 70 years old [1]. Due to its prevalence, the high rate of



associated morbidity and mortality, and the enormous consumption of resources it demands, largely due to the risk of fractures associated to the disease, PMO is an important public health issue [2]. As happens with other chronic pathologies, there are differences between the recommendations put forward in clinical practice guidelines and routine clinical practice as regards the prevention, screening, diagnosis and treatment of osteoporosis [3,4]. Moreover, the pathways of referral and the medical specialties involved are not clearly defined, especially in patients who present hip fractures [5].

The Delphi technique is a research approach to gain consensus applying subsequent questionnaires in a series of rounds in which the responses of the group to one round are used to produce the next round [6]. It is a structured process for collecting data during the successive rounds. It is based on the provision of feedback to respondents who have concrete expertise in key areas of particular research or knowledge generating interest. It is a method that serves for identifying the fundamental elements of a phenomenon by gathering specialized perspectives of groups of expert individuals [7]. Moreover, this technique, can generate very useful information that reflects the participants' experiences as well as their perceptions, desires and expectations.

We conducted a Delphi-based study among medical experts in the management of PMO in Spain, with regards to the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of PMO. Moreover, our objective was to identify aspects of the clinical management of patients with PMO considered desirable for the future by these specialists, and to obtain their point of view regarding the real possibilities of implementing the strategies needed for its accomplishment.

### **3.1.3. Material and methods**

#### **Participants**

The different scientific societies collaborating in the study were responsible for selecting the participants, all of whom were to be healthcare professionals with expertise in the clinical–therapeutic management of osteoporosis, with vast experience (at least 4 years) in the prevention, diagnosis, treatment and/or follow-up of PMO in the Spanish public health

setting. The 14 collaborating societies were: Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (SEIOMM); Spanish Society of Rheumatology (SER); Spanish Association for the Study of the Menopause (AEEM); Study and Research Group of Osteoporosis of the Spanish Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (GEIOS-SECOT); Spanish Society of Osteoporotic Fractures (SEFRAOS); Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN); Ibero American Society of Osteology and Mineral Metabolism (SIBOMM); Working Group on Osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine (GTO-SEMI); Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC); Spanish Society of Primary Health Care Physicians (SEMERGEN); Spanish Society of General and Family Medicine (SEMG); Spanish Society of Rehabilitation and Physical Medicine (SERMEF); Spanish Society of Geriatric Medicine and Gerontology (SEGG) and Hispanic Foundation for Osteoporosis and Metabolic Diseases (FHOEMO).

The distribution of the experts according to medical specialties was as follows: primary care (PC) (n=6), orthopaedic surgery and traumatology (OST) (n=6), endocrinology and nutrition (n=3), geriatrics and gerontology (n=3), physical medicine and rehabilitation (n=3), internal medicine (n=5), obstetrics and gynaecology (n=6) and rheumatology (n=6).

None of the participants received any financial remuneration for responding the questionnaire

### **Research instruments**

A two-round Delphi study was conducted, with questionnaires designed and drafted by the study coordination team under the supervision of the Scientific Steering Committee. The questionnaire used in the first round consisted of 35 sections, each one including between 1 and 10 questions, based on a review of the literature and on the contributions made by the Scientific Steering Committee. The contents were divided into five categories (general issues, PMO, bone fractures in PMO, pathways of referral, and observations and comments) and explored different aspects related to the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of PMO in patients with and without fractures, in addition to the criteria to be followed regarding referral among the different specialties.

In each of the questions posed during the first round, the experts were asked to express their opinion from the current perspective (CURRENT) as well as their WISHES and PREDICTIONS regarding the future. Participants were also provided with a free-text space in which they could make observations and comments on the questions they were being asked and state any questions they considered relevant, but which were missing from the first questionnaire. Each question was scored from 1 to 9 depending on the extent to which the expert agreed with the aspect being dealt with and the perspective adopted [CURRENT: 1 (no occurrence) and 9 (occurrence in all cases); WISH: 1 (totally rejects the idea of it happening) and 9 (wishes it would happen); PREDICTION: 1 (will not happen at all) and 9 (extremely likely to happen)].

The questionnaire used in the second round was developed using the questions on which no consensus was reached in the first round, and those additional questions raised by experts in round one. Only the WISH and PREDICTION perspectives were included, since the CURRENT perspective describes the present situation and therefore did not require any response agreement. This second questionnaire was tailored specifically for each expert. Each question contained information regarding the score they recorded in the first round and the position of the overall group, specifically the range in which the greatest percentage of scores was located. Each expert was invited to confirm its position or modify its score in order to bring it closer to that of the group, so that a consensus could be reached on the greatest possible number of questions asked.

The questionnaire in the first round used a web platform with access restricted to participants only (June 2011). The personalized questionnaire of the second round was sent to each participant by email and returned using the same method (September 2011).

### **Data analysis**

For each question, consensus was said to have been reached when 75% or more of the experts gave a score between 7 and 9 (agreement) or between 1 and 3 (disagreement). The former was called “agreement consensus”, since the majority of the experts wanted it to happen or predicted that it would happen, whereas the latter was called “disagreement

consensus”, since most of them did not want it to happen or predicted that it would not occur.

### Compliance with Ethics Guidelines

This article does not contain any new studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

#### 3.1.4. Results

Of the 38 specialists invited to participate in the first round, 37 agreed to participate in the second round. These experts had been practicing their medical specialty for a mean of 24 years (SD: 9 years), had been involved in the management of patients with PMO for a mean of 18 years (SD: 8 years) and visited at least 10 patients with PMO per month (maximum, 200; median, 40 patients). Overall consensus was reached on 75% of questions, being 30% in the first round and 65% in the second round (Table 1).

**Table 3.1.1.** Level of consensus

| Delphi round        | % of consensus |      |            |
|---------------------|----------------|------|------------|
|                     | Total          | Wish | Prediction |
| First Delphi round  | 30             | 34   | 26         |
| Second Delphi round | 65             | 60   | 68         |
| Global              | 75             | 74   | 76         |

The questions posed during the two Delphi rounds were scored from 1 to 9 depending on the extent to which the expert agreed with the aspect being dealt with and the perspective adopted. The WISH perspective expresses the desires of the experts: 1 (totally rejects the idea of it happening) and 9 (wishes it would happen); while the PREDICTION perspective expresses what experts believed would happen in the future: 1 (will not happen at all) and 9 (extremely likely to happen). For each question, consensus was reached when 75% or more of the experts gave a score between 7 and 9 (agreement) or between 1 and 3 (disagreement)

### **Use of protocols in PMO**

Only 11% of experts stated that, in their health service or center, they followed PMO clinical management protocols (CURRENT). While 95% of experts stated such protocols should be followed (WISH), only 27% predicted they will be followed in the future (PREDICTION). Similarly, 11% of experts stated they followed protocols on consultation and referral among specialists (CURRENT). While 89% stated such protocols should be established (WISH), only 24% believed this would actually happen in the future (PREDICTION).

Regarding the use of clinical management protocols in the rehabilitation of patients with PMO, 81% of experts stated they did not follow any (CURRENT), 78% of experts claimed such protocols should be followed (WISH), and 84% predicted that such protocols would not be used in the future (PREDICTION). Regarding protocols on consultation and referral during rehabilitation, 81% of experts stated that they did not follow such protocols (CURRENT), although 86% expressed their WISH on its establishment. Regarding the PREDICTION perspective, no consensus was achieved, with 73% of experts predicting that no protocols will be followed.

Action protocols are followed with a certain degree during the hospital admission of PMO patients with hip fracture, as expressed by 43% of experts (CURRENT). There is a consensus about the WISH to follow such protocols (94%) and according to the PREDICTION perspective, 94% of experts were highly optimistic. Nevertheless, consultation and referral protocols are not usually followed during the admission of patients with fractures in any part of the body, although 86% of experts stated they should be followed (PREDICTION).

### **Use of assessment instruments in PMO**

Only 3% of experts stated that, in routine clinical practice, they use scales to assess the risk of osteoporosis, such as Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) or Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI), for predicting Low bone mass (CURRENT). While 90% stated that the use of such scales would be desirable (WISH), only 11% believed they will be used in the future (PREDICTION). With regards to the use of scales for assessing the risk of fractures, such as the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) or the Melton

Osteoporotic Fracture (MOF) or Duke-Iowa Index, only 9% of experts stated that they did use these (CURRENT). The FRAX scale provides an assessment tool for the prediction of fractures with use of clinical risk factors[8], calculating the ten-year probability of a major osteoporotic fracture and of a hip fracture calibrated to the fracture and death hazards [9,10]; MOF scale was specially designed to evaluate the fracture risk in ancient population based on 6 weighted clinical risk factors [11]; while in Duke-Iowa Index the main risk factors for fracture are age, body mass index, and physical function. These tools can improve the prediction of fracture risk and enhance the evaluation of patients with osteoporosis [8]. In this sense, while 91% of experts believed such scales should be used (WISH), only 68% predicted they would be used (PREDICTION); hence consensus was not reached.

While fewer than 9% of experts stated they used routine instruments to assess the progress of patients with PMO (CURRENT), the majority believed all the instruments considered should be used, reaching consensus in the case of assessment of therapeutic compliance scales, 89% of experts; fracture risk appraisal scales, 89%; and questionnaires of evolution of functional capacity, 78% (WISH). The experts predicted that only fracture risk appraisal scales would be used (76% of experts, PREDICTION). Assessment instruments were not used in patients with fractures either, as only 13% of experts stated they used pain assessment scales and 6% used questionnaires of evolution of functional capacity; one notable finding being the scarce use of Health-Related Quality of Life questionnaires. The experts agreed that questionnaires that evaluated functional capacity (84% of experts) and pain appraisal scales (81%) should be used in patients with fractures (WISH). However, consensus was not reached regarding the use of this type of instrument in the future, with 19% of experts predicting the use of pain assessment scales and 13% questionnaires of evolution of functional capacity.

### **Accessibility in performing bone density tests**

While 80% of the experts reported to have access to the equipment and facilities needed to perform bone densitometry tests, 40% stated the time they had to wait before these tests could be performed was an issue (CURRENT). Nevertheless, 83% of experts stated they would continue to have access and 81% believed that waiting time would not be an issue in

the future (PREDICTION). As regards the delay, the question was posed with the aim of detecting rather than quantifying it, and because it varies widely across the nation, the delay time was not specified.

### Primary prevention of PMO

No single specialty (Primary care [PC], orthopedic surgery and traumatology [OST], rheumatology, gynecology, internal medicine, physical medicine and rehabilitation, endocrinology and nutrition, diagnostic imaging, geriatrics) stands out above the others in the prevention of PMO (CURRENT), although experts highlighted PC (97%) and rheumatology (82%) as the ones that should have the greatest relevance (WISH). No consensus was reached regarding the specialties involved in prevention of PMO in the future (PREDICTION).

The experts stated that known risk factors are valued (CURRENT) but reaching no consensus. In addition, the experts stated that all risk factors should be routinely appraised (WISH), and consensus was reached on the fact that all of them will be appraised in the future (PREDICTION) (Table 2).

**Table 3.1.2.** Osteoporosis risk factors routinely evaluated in postmenopausal women

| Risk factor                              | % of responses in the affirmative range |      |            |
|--|---|------|------------|
|  | Current                                 | Wish | Prediction |
| Advanced age                             | 73                                      | 97   | 92         |
| Personal history of fractures            | 72                                      | 100  | 89         |
| Early menopause                          | 57                                      | 97   | 81         |
| Surgical menopause                       | 59                                      | 92   | 76         |
| Consumption of osteopenia-inducing drugs | 54                                      | 97   | 86         |
| Family history of fractures              | 35                                      | 89   | 89         |
| Low body mass index                      | 31                                      | 92   | 95         |
| Low calcium intake                       | 35                                      | 78   | 76         |
| Prolonged physical inactivity            | 35                                      | 89   | 76         |
| Toxic habits                             | 35                                      | 78   | 76         |
| Osteopenia-inducing diseases             | 27                                      | 89   | 84         |

Percentage of responses in the affirmative range for osteoporosis risk factors routinely evaluated in postmenopausal women from WISH (desires of the experts regarding each risk factor) and PREDICTION (what experts believed would happen in the future) perspectives.

## **Diagnosis of PMO**

With regards to diagnosis, 72% of experts stated that rheumatologists played an essential role in the diagnosis of PMO without fractures (CURRENT). In addition, they believed the following specialties should be involved (WISH): rheumatology (95% of experts), PC (92%), internal medicine (84%), gynecology (78%), geriatrics (78%) and OST (76%). With regards to the future, the experts believed that rheumatology would continue to be the main specialty involved in diagnosis (86% of experts) (PREDICTION).

The experts indicated that, in CURRENT clinical practice, the most important factors when diagnosing PMO without fractures are clinical history (81% of experts) and bone density tests (76%). The majority of experts (78%) believed that a simple X-ray of the affected zone should also be used as a diagnostic tool (WISH), and predicted that clinical history (86% of experts) and bone densitometry (76%) would continue to be the main tests used for diagnosis (PREDICTION).

With regards to the diagnosis of bone fracture due to PMO, the experts stated that the specialties of OST and diagnostic imaging currently play an essential role (65% and 63% of experts, respectively). While the experts believed that the specialties of OST (89% of experts), rheumatology (89%), diagnostic imaging (86%), PC (76%) and geriatrics (76%); should play an essential role in the diagnosis (WISH), they predicted that, in future, the specialties of diagnostic imaging (84%), PC (78%) and OST (75%) would be involved (PREDICTION).

Additionally to the questionnaire, the experts indicated that the diagnosis of the fracture and its ambulatory management should be performed by multidisciplinary units, constituted fundamentally by OST and a bone metabolism expert. For additional clinical conditions, an



internal medicine/ geriatrics expert should be included. The experts responded in the questionnaire that this team should also be involved in the management of the patient with a fracture requiring hospitalization (83.3% of experts) and in the prevention of a second fracture (84%) (WISH).

The experts stated that the diagnosis of bone fractures due to PMO is currently based on X-rays (86% of experts) and physical examination (44%) (CURRENT), and believed that, in addition to X-rays (97%) and physical examination (86%), they should also be based on clinical signs and symptoms (89%) and the clinical history (84%) (WISH). The experts predicted that, in the future, this diagnosis will be based on X-rays (92% of experts), clinical signs and symptoms (84%) and physical examination (84%).

### **Treatment and follow-up in PMO**

The experts reported rheumatology to be the specialty with the greatest relevance in the treatment (65% of experts) and follow-up (57%) of PMO (CURRENT). The experts believed that PC and rheumatology should be involved in treatment (86% and 86% of experts, respectively) and follow-up (92% and 78%, respectively) (WISH), and predicted that rheumatology and PC would be the main specialties involved in the treatment (95% and 76%, respectively) and follow-up of the disease (92% and 81%, respectively).

Regarding the specialties involved in managing the patient with PMO and the use of appraisal instruments at each stage of the disease, the experts noted, additionally to the questionnaire, it depended on the setting of the clinical practice, influenced by aspects such as availability and organization of services or healthcare provisions, at the level of both autonomous region and each health center.

### **3.1.5. Discussion**

It is accepted that the knowledge available on different aspects of PMO needs to be updated, due to its high prevalence, complications and associated social and health care

expense [12] [7]. Our Delphi study provides relevant information regarding the management needs of patients with PMO that should be addressed in the future. At the same time, it also predicts the future management of patients with PMO and the difficulties associated with its implementation in the Spanish National Health System. Our data reflect the view of experts in the field of PMO, regarding changes which are needed in the routine clinical management of patients with PMO. These changes include development and implementation of protocols for clinical management and protocols for consultation and referral among specialists, the specialties that should be involved at each stage of the disease, the creation of multidisciplinary units or teams and the use of assessment instruments, such as scales or questionnaires. However, additional comments made by the experts provided an insight into their lack of confidence that such changes would occur. Specifically, the implementation of multidisciplinary units and the use of appraisal instruments all depend on the setting of the clinical practice and the availability and organization of health care services or provisions.

The experts participating in our study identified a need to create multidisciplinary units or teams, either directly by mentioning them in the comments section of the first questionnaire, or indirectly, on reaching a consensus that between 4 and 5 of the specialties proposed should be involved in the different stages of PMO. The creation of such units or teams has proven to be more efficient and effective than other models not interactive, especially in the treatment of osteoporotic fractures, where different specialists work in a team with the aim of reducing the rate of morbidity and mortality, improving the patients' response and optimizing the use of healthcare resources [13]. At the present time, fracture liaison service (FLS) programs are being created, as a referral for care coordination and transition management, and have demonstrated improvement in the quality of care delivered [14]. However, to create such units or teams, protocols for different aspects of the management of the patient must be established, and healthcare education for the patient and their caregivers must be offered. It is at this point that the healthcare setting is important, as the protocols that are established must be capable of adapting to it [15]

Agreement among the different specialists involved in the clinical management of patients with PMO is needed in order to establish coordinated care pathways [13,15], and nowadays

there is still a gap about the medical care after managing fragility fracture and when to refer patients with difficult problems to the relevant specialists [16]. The pessimistic prediction of the experts in our study regarding the future implementation of protocols for clinical management and consultation and referral is likely related to this topic. Implementing such protocols among the different specialties involved would improve the management of the pathology and its associated complications [5,17], thus making decision-making regarding the choice of treatment more effective and lessening and preventing the complications associated with osteoporosis [18].

Other studies have highlighted the need for coordination between primary and specialized care with regard to consultation and referral [19,20]. This becomes important after an osteoporotic fracture has knitted, a stage of the disease in which there is currently a lack of definition regarding which specialist must perform the management and follow-up of patients [21]. These studies have also reported a tendency for OST to become a reference specialty when the fracture appears and the patient is later referred to PC or some other specialist [22], which the results of our study suggest would be rheumatology. With regard to the use of assessment instruments, while an agreement was reached on the wish to use them, the experts reported that their use in current clinical practice is infrequent. Moreover, scales for fracture risk appraisal, therapeutic compliance and pain were identified as fundamental instruments. Other studies have also reported infrequent use of scales to appraise the risk of fractures both in primary and in specialized care [23]. In some instances, this may be due to limitations such as methodological limitations, failure to include previous falls or family history or cut-off point that is chosen at random and independent in each country [24]. Although assessment of compliance is carried out in PC with a certain degree of frequency, verbally, the use of specific instruments is scarce, primarily due to lack of familiarity with them [25]. Nevertheless, it is important to identify patients with a high risk of fracture and ensure their therapeutic compliance, since they are fundamental aspects in the management of osteoporosis [26].

The limitations and strengths of this study are those inherent to the Delphi technique that was used [27]. One very important aspect when using this technique it is to select the

participants correctly. In our study, our aim was to achieve a representative sample of medical experts in the field under study. While the number of participants in each specialty differed, the selection was not limited to a particular area. Rather we considered professionals from different specialties: rheumatology, OST, endocrinology and nutrition, geriatrics and gerontology, physical medicine and rehabilitation, internal medicine, obstetrics and gynecology, and PC. Finally, the presented information should be analyzed in its context since the data included represent a specific population. However, this is an interesting contribution to the literature about PMO management.

Furthermore, the experts selected to participate in our study were not a proportional sample with regards to the number of professionals practicing each specialty. Instead, they represent different standpoints regarding the problem posed, thus ensuring a diversity of perspectives. Conversely, the characteristics of the Delphi technique made it possible to minimize the reciprocal influence among participants, thereby offering equal opportunities to participate and allowing for good functioning with a heterogeneous group, since it is performed without the physical presence of the participants.

This study provides an overview of the current management of patients with PMO in clinical practice. Moreover, it identifies the aspects of current practice that expert physicians in this field consider highly desirable and which, although not currently occurring, they predict a likely to occur in the future. Furthermore, it identifies aspects which these experts strongly desire but have little confidence that they will be implemented in the future. This lack of confidence is largely the result of the limited availability of resources and of the organization of services, which in turn restrict the involvement of certain specialties which should be present in different stages of the disease.

The difficulties involved in actually implementing the consensus reached regarding the needs appraisal, pathways of referral and specialties involved in the management of PMO may represent a risk of under-diagnosis and under-treatment [28], thus distancing clinical practice from optimal healthcare [29].

### 3.1.6. Conclusion

It is necessary to implement action criteria that lead to the equal involvement of different specialists in the management of PMO. This should include alternatives based on the availability of diagnostic and therapeutic resources in routine clinical practice. We propose the Scientific Societies responsible for the management of PMO and the Health Authorities work in collaboration to address the opportunities for improvement identified in this study.

### 3.1.7. References

- 1 Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Research (SEIOMM). Postmenopausal osteoporosis. Clinical practice guide. *Rev Clin Esp.* 2003;203:496-506.
- 2 Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Branás F, Ortiz J. Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain. *An Med Interna.* 2002; 19:389-95.
- 3 Hansen LB. Bridging the gap between evidence and practice in osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:297.
- 4 Weiss TW, Siris ES, Barrett-Connor E, Miller PD, McHorney CA. Osteoporosis practice patterns in 2006 among primary care physicians participating in the NORA study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1473-80.
- 5 Del Pino-Montes, J, Blanch J, Lizan L, Marín N. Patient with fracture due to postmenopausal osteoporosis in Spain: medical care pathway. *Rev Osteoporos Metab Min.* 2012;4:27-35.
- 6 Dajani JS, Sincoff MZ, Talley WK. Stability and agreement criteria for the termination of Delphi Studies. *Technol Forecast Soc Chang* 1979; 13:83-90.
- 7 Habibi A, Sarafrazi A, Izadyar S. Delphi Technique Theoretical Framework in Qualitative Research. *IJES* 2014; 3(4) 8-13.

8 Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):743-53.

9 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Oct; 19(10):1395-408.

10 Zethraeus N, Borgström F, Ström O, Kanis JA, Jönsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis--a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int.* 2007; 18(1):9-23.

11 McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int.* 2002; 13(1):89-96.  
12 Pérez L, Alonso A, Roig D, García A, Guañabens N, Peris P, et al. 2011 Up-Date of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7:357-79.

13 Osteoporosis Study and Research Group (GEIOS) of the Spanish Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (SECOT). Multidisciplinary treatment of osteoporotic fractures. *Vías clínicas.* Madrid: Editorial SECOT; 2011.

14 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.  
15 Osteoporosis Study and Research Group (GEIOS) of the Spanish Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (SECOT). Multidisciplinary treatment of osteoporotic fractures. Multidisciplinary treatment of hip fracture. Madrid: Editorial SECOT; 2009.

- 16 Meeta, Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. *J Midlife Health*. 2013;4(2):107-26.
- 17 Rizzoli R. Long-term strategy in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:540-3.
- 18 Bernard M, González CM, Fernández M, Fernández J, Maeso R, Garcés MV. Rheumatology and osteoporosis (RETOSS): a vision of postmenopausal osteoporosis in rheumatology departments throughout Spain. *Reumatol Clin*. 2011;7:13-9.
- 19 O'Malley AS, Reschovsky JD. Referral and consultation communication between primary care and specialist physicians: finding common ground. *Arch Intern Med*. 2011;171:56-65.20 Liss DT, Chubak J, Anderson ML, Saunders KW, Tuzzio L, Reid RJ. Patient-reported care coordination: associations with primary care continuity and specialty care use. *Ann Fam Med*. 2011;9:323-9. 21 Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao A, Quevedo JC, Henríquez-Hernández LA, Rodríguez-Lozano C. Results of a model of secondary prevention for osteoporotic fracture coordinated by rheumatology and focused on the nurse and primary care physicians. *Reumatol Clin*. 2014;10:299-303.22 Orcel P, Funck-Brentano T. Medical management following an osteoporotic fracture. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011;97:860-9.
- 23 Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E, CANAL group. Management of osteoporosis in primary care before and after the result of densitometry: treatments in real practice versus the recommended by guidelines. CANAL study. *Reumatol Clin*. 2013;9:269-73. 24 Jódar E. Consensual conclusions of the I Multidisciplinary Forum on the management of patients with High Risk of osteoporotic Fracture (HRF). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2:79-86.
- 25 Carbonell C, Abizanda M, Pérez M, Roset M, Nogués X. Primary care perception of clinical management of osteoporosis. The influence of healthcare policies. *Semergen*. 2009;35:122-30.
- 26 Quesada JM, García EI, Cuenca R. Conditioning factors of the effectiveness of a drug treatment in osteoporosis. Adherence and complicity. *Semergen*. 2007;33:478-84.

27 Peiró S, Portella E. Consensus doesn't always mean agreement: limitations of consensus methods in health services. *Gac Sanit.* 1993;7:294-300.

28 McKercher HG, Crilly RG, Kloseck M. Osteoporosis management in long-term care. Survey of Ontario physicians. *Can Fam Phisician.* 2000;46:2228-35.

29 Dreinhöfer KE, Anderson M, Féron J-M, Herrera A, Hube R, Johnell O, et al. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int.* 2005;16:44-53.



### **3.2. Spanish Consensus on treat to target for Osteoporosis .Osteoporosis International, 2017 (IP: 3,895)**

Este estudio ha sido publicado como investigación original en la revista **Osteoporosis International** (Factor de Impacto: 3,895), con referencia: X. Nogués, JM. Nolla, E. Casado, E. Jódar, M. Muñoz-Torres, JM. Quesada-Gómez, L. Canals, M. Balcells, L. Lizán. *Spanish Consensus on Treat to Target for osteoporosis*. Osteoporosis International, 2017; <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4310-y>

#### **3.2.1. Abstract**

##### ***Aim***

To achieve a Spanish expert-consensus on a treat-to-target (T2T) strategy in osteoporosis.

##### ***Methods***

A Scientific Committee (6 osteoporosis experts) led the project and were involved in expert panel identification and Delphi questionnaire development. Two Delphi rounds were completed.

The 1<sup>st</sup>-round questionnaire included 24 items that assessed, in a 7-point Likert scale, the experts' wish (W) and prognosis (in 5-years, P) for each topic (applicability T2T, therapeutic objectives, patient follow-up and possible treatments to be prescribed). Items without consensus in the 1<sup>st</sup>-round were included in the 2<sup>nd</sup>-round questionnaire. Consensus was defined as ≥75% of agreement (5-7, somewhat/mostly/entirely agree) or disagreement (1-3, somewhat/mostly/entirely disagree) responses.

## **Results**

112 and 106 experts completed the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> round, respectively. 59.8% were rheumatologists with a mean clinical experience of 21.3 years (SD:8.5). Consensus was achieved on 70% of the items and was established in the usefulness of a T2T strategy to define therapeutic objectives, optimal follow-up and therapeutic algorithm. Participants agreed on the utility of BMD value (T-score > -2.5SD for spine and > -2.5 or -2.0SD for femoral-neck), lack of fractures and fracture risk (FRAX) as therapeutic objectives. For measuring BMD changes, consensus was achieved on hip and femoral neck location's suitability. Experts agreed in considering treatment failure when a significant BMD gain couldn't be achieved, or even a new fracture occurs in 2 or 3 years. Consensus was reached for all proposed therapies to achieve a therapeutic target through T2T strategy (treatments with the highest agreement scores were denosumab and teriparatide).

## **Conclusion**

The therapeutic objectives, patient follow-up scheme, treatment-failure criteria and appropriate treatment-choice to use in T2T strategy in Spain has been established by a panel of experts. Even though, there are some aspects which need to be further analyzed.

## **KEY WORDS**

Treat-to-target, Osteoporosis, Management, Treatment, Osteoporosis-care, Treat-to-target strategy, Treatment failure.

### 3.2.2. Introduction

Osteoporosis is a highly prevalent chronic disease, characterized by decreased bone-strength whose main clinical consequence is fragility fracture (1). Drug treatment for osteoporosis is based on the presence of fragility fractures, measurement of bone mineral density (BMD) or fracture-risk assessment, usually by Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) score. Patients are monitored in clinical practice by measurements of BMD and occasionally, bone-turnover markers (BTM). A therapeutic intervention is deemed successful if no new fractures occur, BMD increases or remains stable and BTM change appropriately. However, it remains controversial if treatment should be indefinitely maintained under these circumstances (2). In contrast, many other chronic diseases (eg., diabetes, hypertension, dyslipidemia or rheumatoid arthritis) have well-established treatment goals, to facilitate medical management of the disease, enabling a “treat-to-target” (T2T) strategy (3).

A biomarker is a measure that is indicative of a physiological or disease process, or pharmacological response to an intervention. In order to establish a treat to target strategy first of all it is needed to identify an appropriate biomarker for the disease follow-up process, and then establish its threshold. Recently, some authors and scientific societies as the International Osteoporosis Foundation (IOF) or The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) have proposed that a T2T strategy could be helpful for osteoporosis treatment (4, 5, 6). The general aim of T2T is to simplify management, and ultimately reduce organ damage and improve clinical outcomes [**Error! Bookmark not defined.**]. In particular, in the osteoporosis field, treat-to-target strategy aimed to individualize the initial choice of treatment based on the probability of achieving the goal for a patient. Moreover, decisions about stopping, ending up, changing or continuing the treatment may be also based on the established therapeutic-target. Analyses of data available in the main placebo-controlled randomized trials with fracture as a primary endpoint, could be the most suitable approach to identify the best targets. However, the performance of biomarkers available for a treat-to-target strategy has been questioned by some authors, considering that its implementation is not easy (7). Thus, there are no established consensus goals for BMD, BTM or fracture risk in the treatment of osteoporosis.

Fortunately, the important effect of new anti-osteoporotic drugs on enhancing BMD, and its relationship with lowering fracture risk, could change this scenario (8).

In the present situation, the development of a comprehensive process to achieve consensus of experts in osteoporosis is the best approach to establish a T2T strategy and to assess its possible future implementation in clinical practice. Therefore, a Delphi technique was conducted to analyze consensus degree on T2T strategy in osteoporosis amongst Spanish specialists.

### **3.2.3. Methods**

Two Delphi-rounds were performed to establish consensus regarding the T2T strategy in osteoporosis. The Delphi technique is a structured method widely used to gather important information regarding a specific topic. It is based on a series of questionnaires or “rounds” addressed to experts. (9, 10, 11). The key features of this method are anonymity between participants and a controlled feedback [**Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.**].

#### **Scientific Committee**

The project was led by a Scientific Committee composed of six experts in bone metabolism (three endocrinologists, two rheumatologists and one medical internist), who were selected by the main medical Societies involved in bone metabolism (Spanish Society of Bone and Mineral Metabolism Research [SEIOMM] and Spanish Rheumatology Society [SER]). The Scientific Committee were involved in the identification of the study participants (expert panel), and they aid to draw up, review and approve the specific questionnaire developed to be use during the Delphi rounds. Likewise, they validated and analyzed the results of the study.

#### **Expert panel**

The Scientific Committee selected 165 participants. Criteria for selecting the expert panel included professional knowledgeable experience in the osteoporosis field, practicing in the Spanish Health System, as well as being an active member of any of the scientific societies collaborating in the study (henceforth referred as experts)

### **Questionnaire**

For the development of the 1<sup>st</sup>-round questionnaire, a systematic literature review including articles referring to T2T in osteoporosis was performed. Once the main aspects of this strategy were identified, a discussion group defined the aspects that needed to be included in the questionnaire with the Scientific Committee.

The 1<sup>st</sup>-round electronic questionnaire included 24 items (176 aspects) around the T2T strategy in osteoporosis, distributed in four blocks: 1) applicability; 2) therapeutic objectives to be established; 3) patient follow-up; and 4) possible treatments to be prescribed. All items were drafted as affirmations, to be answered from two perspectives: wish (desire of happening) and prognosis (believe that it will happen) in a five-year period. A 7-point Likert scale was used for each answer (entirely disagree / mostly disagree / somewhat disagree / neither agree nor disagree / somewhat agree / mostly agree / entirely agree). In addition, an open space to express any opinion was provided.

### **Consensus definition**

Definition of consensus was established before data analyses. Thereby, it was determined that consensus was achieved if at least 75% of participants reached agreement (*entirely agree, mostly agree or somewhat agree*) or disagreement (*entirely disagree, mostly disagree or somewhat disagree*) (10, 12, 13). It was considered that the agreement or disagreement consensus was strong when more than 75% of the participants responded *entirely agree / mostly agree or entirely disagree / mostly disagree* [Error! Bookmark not defined.].

### **Chronogram of Delphi rounds**

The 1<sup>st</sup>-round took place between May 11th and 27th of 2015. The aspects on which respondents did not achieve consensus in this 1<sup>st</sup>-round (18 items that evaluated 78 aspects), were included in the second round. Accordingly, a controlled feedback related to ratings gathered from the group during the 1<sup>st</sup>-round was provided for each item. Participants had the opportunity to adjust their initial rating, based on the group responses. The second round took place between 8th and 21<sup>st</sup> June of 2015.

### **Data analyses**

A database was created using SPSS Statistics version 20 from IBM (Armonk, NY, USA). Percentages for each response were calculated for both studied perspectives (wish and prognosis). A proportion within a range method was used to define consensus [**Error! Bookmark not defined.**].

### **Ethical Aspects**

This study was developed following the Helsinki Declaration. All the personal data included in the study was dissociated from the results and kept anonymous, complying with Spanish law regarding data protection (14).

## **3.2.4. Results**

### Participants' characteristics

One hundred and sixty-five experts, distributed throughout Spain, were invited to participate by email. Of these, 112 answered 1<sup>st</sup>-round questionnaire and 106 the second one (meaning 67.88% from the expert contacted at the beginning and 94.6% of the experts who answered the 1<sup>st</sup>-round, respectively). Among them, 65.2% were male, had a mean experience of 21.3 years (SD: 8.5) and visited a median of 70 patients per month (IQR between 40 and 100). Most of the participants were rheumatologists (59.8%), followed by internists (14.3%) and endocrinologists (10.7%).

### Achieved consensus

Consensus was reached for 70% of issues, 44% of them being reached at the 1<sup>st</sup> Delphi-round.

#### ***a) Applicability of T2T strategy in osteoporosis***

Most of the participants (wish: 96,4% and prognosis: 82.1%) agreed that based on T2T strategy it should be possible to establish a well-defined therapeutic objective, propose an optimal follow-up scheme, and provide insight on the therapeutic.

#### ***b) Therapeutic objectives***

The therapeutic objectives to be established in a T2T strategy in osteoporosis were assessed through 13 items (Table 1). There was consensus that the absence of new fractures, an increase in bone mineral density (BMD), a significant change in bone turnover markers (BTM) and fracture risk reduction measured by FRAX could be used as therapeutic objectives. Experts also agreed that all preceding parameters except BTM, will be used in the next five years (Figure 1). It is important to notice that a strong consensus was only reached on the use of absence of new fractures as a therapeutic objective (wish: 93.8%; prognosis: 82.1%) (Table 1, Figure 1).

**Table 3.2.1. Results related to therapeutic objectives to be established in T2T strategy in osteoporosis.**

| Question  | Wish (%) |      |      | Prognosis (%) |      |      |
|---|----------|------|------|---------------|------|------|
|   | A        | I    | D    | A             | I    | D    |
| For establishing a therapeutic objective, has to be considered  |          |      |      |               |      |      |
| a. patient age  | 97.3     | 0.9  | 1.8  | 98.2          | 0.9  | 0.9  |
| b. baseline T-score   | 94.6     | 1.8  | 3.6  | 94.6          | 2.7  | 2.7  |
| The therapeutic objective is to be achieved   |          |      |      |               |      |      |
| a. rapidly  | 75.0     | 2.7  | 22.3 | 93.4          | 3.8  | 2.8  |
| b. constantly and consistently maintained   | 96.4     | 1.8  | 1.8  | 93.8          | 3.6  | 2.7  |
| The following parameters could be used as therapeutic objectives in the context of the T2T strategy in osteoporosis   |          |      |      |               |      |      |
| a. BTM  | 86.8     | 3.8  | 9.4  | 60.6          | 10.4 | 29.2 |
| b. BMD  | 91.1     | 0.9  | 8.0  | 91.1          | 6.3  | 2.7  |
| c. fracture risk reduction measured FRAX  | 75.9     | 8.0  | 16.1 | 84.0          | 6.6  | 9.4  |
| d. absence of new fractures   | 99.1     | -    | 0.9  | 97.3          | 0.9  | 1.8  |
| The BMD (measured with the T-score) has to be used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective in the context of the T2T strategy in osteoporosis   | 83.0     | 1.8  | 15.2 | 83.9          | 4.5  | 11.6 |
| If BMD is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, it has to be measured using a:  |          |      |      |               |      |      |
| a. tangible absolute value  | 88.7     | -    | 11.3 | 92.5          | 0.9  | 6.6  |
| b. predetermined difference between two values.   | 85.7     | 7.1  | 7.1  | 82.1          | 12.5 | 5.4  |
| If BMD is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, the target lumbar spine T-score to be achieved is   |          |      |      |               |      |      |
| a. > -2.5 SD  | 75.9     | 8.0  | 16.1 | 92.5          | 0.9  | 6.6  |
| b. > -2.0 SD  | 64.3     | 13.4 | 22.3 | 53.6          | 24.1 | 22.3 |
| c. > -1.5 SD  | 39.9     | 19.6 | 41.1 | 30.4          | 25.9 | 43.8 |
| d. > -1.0 SD  | 24.1     | 21.4 | 54.5 | 18.8          | 22.3 | 58.9 |
| e. an increment of 2 SD with reference to the baseline BMD  | 81.1     | 3.8  | 15.1 | 83.0          | 3.8  | 13.2 |
| f. an increment in the basal BMD (any change)   | 86.8     | 2.8  | 10.4 | 86.8          | 4.7  | 8.5  |
| If BMD is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, the target femoral (femoral neck of total hip) T-score to be achieved is  |          |      |      |               |      |      |
| a. > -2.5 SD  |          |      |      |               |      |      |
| b. > -2.0 SD  | 79.5     | 3.6  | 17.0 | 79.5          | 7.1  | 13.4 |
| c. > -1.5 SD  | 77.7     | 7.1  | 15.2 | 93.4          | 1.9  | 4.7  |
| d. > -1.0 SD  | 46.4     | 14.3 | 39.3 | 38.4          | 22.3 | 39.3 |
| e. an increment of 2 SD with reference to the baseline BMD  | 30.4     | 15.2 | 54.5 | 23.2          | 18.8 | 58.0 |
| f. an increment in the basal BMD (any change)   | 84.9     | 4.7  | 10.4 | 84.0          | 3.8  | 12.3 |
|   | 86.8     | 10.4 | 2.8  | 86.8          | 3.8  | 9.4  |
| If fracture risk reduction is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, it has to be measured using   |          |      |      |               |      |      |
| a. FRAX   | 85.8     | 2.8  | 11.3 | 87.7          | 4.7  | 7.5  |
| b. Q-fracture   | 59.4     | 24.5 | 16.0 | 31.1          | 54.7 | 14.2 |
| c. Garvan   | 28.3     | 40.6 | 31.1 | 9.4           | 74.5 | 16.0 |
| If fracture risk reduction is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, it has to be measured using a   |          |      |      |               |      |      |
| a. tangible percentage  | 89.6     | 2.8  | 7.5  | 91.5          | 2.8  | 5.7  |
| b. predetermined difference between two values  | 86.8     | 4.7  | 8.5  | 87.7          | 5.7  | 6.6  |
| If fracture risk reduction measured by FRAX is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, the risk of major fractures (hip, vertebral, femur, humerus and radius) has to be lower than |          |      |      |               |      |      |
| a. 5%   | 55.7     | 1.9  | 42.5 | 50.9          | 2.8  | 46.2 |
| b. 7.5%   | 72.6     | 2.8  | 24.5 | 63.2          | 5.7  | 31.1 |
| c. 10%  | 75.5     | 2.8  | 21.7 | 68.9          | 4.7  | 26.4 |
| d. 20%  | 43.4     | 1.9  | 54.7 | 41.5          | 3.8  | 54.7 |
| If the absence of new fractures is used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, the incidence of fractures has to be measured using  |          |      |      |               |      |      |
| a. VFA  | 83.0     | 10.7 | 6.3  | 92.5          | 0.9  | 6.6  |
| b. height   | 75.9     | 8.9  | 15.2 | 94.3          | 2.8  | 2.8  |
| c. conventional X-ray   | 88.4     | 5.4  | 6.3  | 83.9          | 8.0  | 8.0  |
| d. major non-vertebral fragility fracture (humerus, radius and femur)   | 96.4     | 2.7  | 0.9  | 95.5          | 2.7  | 1.8  |
| e. any fracture (including pelvic branches and other long bones)  | 91.1     | 7.1  | 1.8  | 85.7          | 8.9  | 5.4  |
| BTM are good therapeutic indicators for   |          |      |      |               |      |      |
| a. determining the therapeutic objective  | 79.2     | 5.7  | 15.1 | 64.2          | 5.7  | 30.2 |
| b. selecting population to be treated   | 29.2     | 5.7  | 65.1 | 21.7          | 5.7  | 72.6 |
| c. establishing a therapeutic strategy  | 52.8     | 9.4  | 37.7 | 43.4          | 9.4  | 47.2 |
| d. performing treatment follow-up.  | 83.9     | 7.1  | 8.9  | 78.6          | 11.6 | 9.8  |

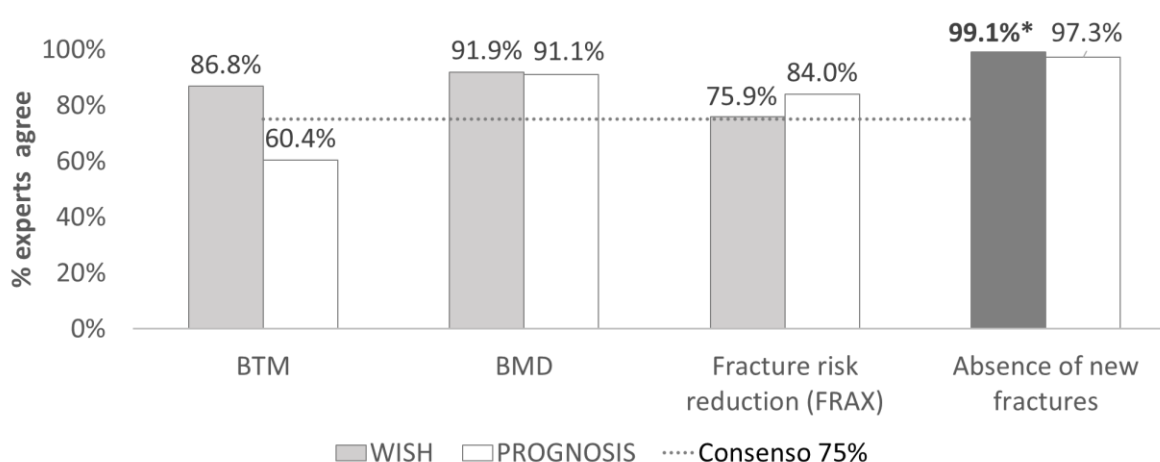


| Question  | Wish (%)    |      |      | Prognosis (%) |      |      |
|---|-------------|------|------|---------------|------|------|
|   | A           | I    | D    | A             | I    | D    |
| If BTM are used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, they have to be measured using a |             |      |      |               |      |      |
| a. tangible absolute value  | 58.5        | 7.5  | 34.0 | 42.5          | 10.4 | 47.2 |
| b. predetermined difference between two values  | <b>79.5</b> | 10.7 | 9.8  | <b>95.3</b>   | 3.8  | 0.9  |

Italic values represent the most answered option. A agreement, I indifference, D disagreement, wish (desire for it to happen), prognosis (belief that it will happen in a 5-year period)

Regarding to BMD, it was established that it should be measured using a tangible absolute value, or as a predetermined difference between two values. Scores higher than  $-2.5$  SD were the only tangible absolute values for spine T-score that reached consensus in both wish and prognosis perspectives. Concerning the femoral neck T-score value, consensus was established that scores higher than  $-2.5$  and  $-2.0$  SD should be established as a therapeutic objective.

**Figure 3.2.1. Reported expert agreement among therapeutic objectives to be established in T2T strategy.**



\*A strong consensus was reached



### ***c) Patients' Follow up***

From both perspectives (wish and prognosis), consensus was achieved that the three anatomic areas suggested in the Delphi questionnaire (lumbar spine, femoral neck and total hip) were useful for monitoring BMD in patients already treated (Table 2). It is noteworthy that a strong consensus was established in both perspectives related to the usefulness of femoral neck area (wish: 99.1%; prognosis: 98.2%).

**Table 3.2.2. Results related to follow up of people with osteoporosis using a T2T strategy.**

| Question  | Wish (%)    |     |     | Prognosis (%) |     |     |
|---|-------------|-----|-----|---------------|-----|-----|
|   | A           | I   | D   | A             | I   | D   |
| <b>For monitoring the BMD in patients already treated, the following anatomic can be useful</b> |             |     |     |               |     |     |
| <b>a. lumbar spine</b>  | <b>96.4</b> | 0.9 | 2.7 | <b>96.4</b>   | 0.9 | 2.7 |
| <b>b. femoral neck</b>  | <b>99.1</b> | -   | 0.9 | <b>98.2</b>   | 1.8 | -   |
| <b>c. total hip</b>   | <b>92.0</b> | 5.4 | 2.7 | <b>92.0</b>   | 6.3 | 1.8 |

A: Agreement; I: Indifference; D: Disagreement. Italic values represent the most answered option

### ***d) Treatments prescribed***

Nine items evaluated the treatments to be prescribed in a T2T strategy on osteoporosis. Thus, while experts reached consensus, in both perspective, in the possibility to apply the T2T strategy in osteoporosis when the treatments used were oral bisphosphonates, intravenous bisphosphonates, selective estrogen-receptor modulator were (SERM) as raloxifene or bazedoifene, strontium ranelate, denosumab, teriparatide, denosumab plus teriparatide, developing therapeutics; no consensus was achieved from the prognosis perspective when strontium ranelate was used (Table 3).

**Table 3.2.3. Results related to treatments to be prescribed in T2T strategy on osteoporosis.**

| Question  | Wish (%)    |      |             | Prognosis (%) |      |             |
|---|-------------|------|-------------|---------------|------|-------------|
|   | A           | I    | D           | A             | I    | D           |
| <b>The T2T strategy in osteoporosis is possible with the following anti-osteoporotic treatment:</b>                         | <b>88.4</b> | 5.4  | 6.3         | <b>88.4</b>   | 3.6  | 8.0         |
| a. oral bisphosphonates   | <b>92.0</b> | 6.3  | 1.8         | <b>89.3</b>   | 6.3  | 4.5         |
| b. intravenous bisphosphonates  | <b>94.3</b> | 1.9  | 3.8         | <b>96.2</b>   | -    | 3.8         |
| c. SERM   | <b>76.4</b> | 5.7  | 17.9        | 58.5          | 4.7  | 36.8        |
| d. strontium ranelate   | <b>97.3</b> | 1.8  | 0.9         | <b>94.6</b>   | 3.6  | 1.8         |
| e. denosumab  | <b>96.4</b> | 1.8  | 1.8         | <b>92.0</b>   | 4.5  | 3.6         |
| f. teriparatide   | <b>80.4</b> | 11.6 | 8.0         | <b>78.6</b>   | 10.7 | 10.7        |
| g. denosumab plus teriparatide  | <b>86.6</b> | 11.6 | 1.8         | <b>81.3</b>   | 13.4 | 5.4         |
| h. developing treatments  |             |      |             |               |      |             |
| <b>In patients treated with bisphosphonates, once the therapeutic objective has been reached the treatment has to be</b>    |             |      |             |               |      |             |
| a. stopped for a period of time (drug-holiday)  | <b>81.3</b> | 2.7  | 16.1        | <b>77.7</b>   | 6.3  | 16.1        |
| b. continued indefinitely   | 12.5        | 1.8  | <b>85.7</b> | 10.7          | 9.8  | <b>79.5</b> |
| c. switched   | 5.7         | 1.9  | <b>92.5</b> | 5.7           | 1.9  | <b>92.5</b> |
| <b>In patients treated with SERM, once the therapeutic objective has been reached the treatment has to be</b>               |             |      |             |               |      |             |
| a. stopped for a period of time (drug-holiday)  | 34.0        | 3.8  | 62.3        | 36.8          | 4.7  | 8.5         |
| b. continued indefinitely   | 16.1        | 7.1  | 76.8        | 17.0          | 8.0  | 75.0        |
| c. switched   | 32.1        | 4.7  | 63.2        | 26.4          | 7.5  | 66.0        |
| <b>In patients treated with strontium ranelate, once the therapeutic objective has been reached the treatment has to be</b> |             |      |             |               |      |             |
| a. stopped for a period of time (drug-holiday)  | <b>84.0</b> | 7.5  | 8.5         | <b>83.0</b>   | 8.5  | 8.5         |
| b. continued indefinitely   | 8.9         | 8.0  | <b>83.0</b> | 8.9           | 10.7 | <b>80.4</b> |
| c. switched   | 67.9        | 6.6  | 25.5        | 68.9          | 6.6  | 24.5        |
| <b>In patients treated with teriparatide, once the therapeutic objective has been reached the treatment has to be</b>       |             |      |             |               |      |             |
| a. stopped for a period of time (drug-holiday)  | <b>75.5</b> | 1.9  | 22.6        | <b>76.4</b>   | 1.9  | 21.7        |
| b. continued indefinitely   | 3.6         | 2.7  | <b>93.8</b> | 2.7           | 4.5  | <b>92.9</b> |
| c. switched   | <b>80.4</b> | 3.6  | 16.1        | 77.7          | 5.4  | 17.0        |
| <b>In patients treated with denosumab, once the therapeutic objective has been reached the treatment has to be</b>          |             |      |             |               |      |             |
| a. stopped for a period of time (drug-holiday)  | <b>81.1</b> | -    | 18.9        | <b>84.9</b>   | -    | 15.1        |
| b. continued indefinitely   | 8.5         | -    | <b>91.5</b> | 6.6           | 0.9  | <b>92.5</b> |
| c. switched   | 15.1        | 2.8  | <b>82.1</b> | 12.3          | 3.8  | <b>84.0</b> |

A: Agreement; I: Indifference; D: Disagreement. Italic values represent the most answered option

On the other hand, the experts agreed that, independently of the treatment used, once the therapeutic objective is reached, treatment should be stopped for a period of time, and appropriately disagreed that treatment should be indefinitely continued.

### e) Treatment failure

From wish and prognosis perspectives, there was consensus that treatment failure should be considered whenever the BMD increment is not achieved after two or three years; a new fracture is diagnosed over two or three years; or a significant change in BTM is not achieved in the following six months or one year (Table 4, Fig. 2).

**Table 3.2.4. Results related to therapeutic-failure definition.**

| Question   | Wish (%)    |      |             | Prognosis (%) |      |             |
|--|-------------|------|-------------|---------------|------|-------------|
|  | A           | I    | D           | A             | I    | D           |
| <b>Therapeutic failure is to be considered when the BMD increment is not achieved in</b>   |             |      |             |               |      |             |
| a. 6 months  | 8.9         | 2.7  | <b>88.4</b> | 5.4           | 8.0  | <b>86.6</b> |
| b. 1 year  | 35.7        | 4.5  | 59.8        | 33.9          | 8.9  | 57.1        |
| c. 2 years   | <b>81.3</b> | 6.3  | 12.5        | <b>82.1</b>   | 4.5  | 13.4        |
| d. 3 years   | <b>77.7</b> | 8.0  | 14.3        | <b>75.9</b>   | 9.8  | 14.3        |
| e. 5 years   | 67.0        | 9.8  | 23.2        | 65.2          | 11.6 | 23.2        |
| f. > 5 years   | 51.8        | 13.4 | 34.8        | 48.2          | 19.6 | 32.1        |
| <b>Therapeutic failure is to be considered when a new fracture is diagnosed in the following</b>                                     |             |      |             |               |      |             |
| a. 6 months  | 38.4        | 6.3  | 55.4        | 33.9          | 10.7 | 55.4        |
| b. 1 year  | <b>77.7</b> | 8.0  | 14.3        | <b>77.7</b>   | 8.0  | 14.3        |
| c. 2 years   | <b>92.0</b> | 2.7  | 5.4         | <b>92.0</b>   | 4.5  | 3.6         |
| d. 3 years   | <b>90.2</b> | 4.5  | 5.4         | <b>88.4</b>   | 7.1  | 4.5         |
| e. 5 years   | <b>79.5</b> | 8.9  | 11.6        | <b>79.5</b>   | 9.8  | 10.7        |
| f. > 5 years   | 69.6        | 11.6 | 18.8        | 68.8          | 13.4 | 17.9        |
| <b>Therapeutic failure is to be considered when a significant change in bone remodeling markers is not achieved in the following</b> |             |      |             |               |      |             |
| a. 1 month   | 1.9         | 3.8  | <b>94.3</b> | 0.9           | 3.8  | <b>95.3</b> |
| b. 3 months  | 73.6        | 4.7  | 21.7        | 59.4          | 6.6  | 34.0        |
| c. 6 months  | <b>75.0</b> | 16.1 | 8.9         | <b>93.4</b>   | 2.8  | 3.8         |
| d. 1 year  | <b>90.6</b> | 4.7  | 4.7         | <b>89.6</b>   | 5.7  | 4.7         |
| e. 2 years   | 68.9        | 4.7  | 26.4        | 67.9          | 5.7  | 26.4        |
| f. >2 years  | 65.1        | 2.8  | 32.1        | 61.3          | 4.7  | 34.0        |

A: Agreement; I: Indifference; D: Disagreement. Italic values represent the most answered option

### 3.2.5. Discussion

To our knowledge, this is the first expert consensus regarding to the applicability of a T2T strategy on osteoporosis in the clinical practice. The results of a Spanish consensus on T2T strategy on osteoporosis, using Delphi methodology, is presented.

A treating strategy to achieve a well-predefined goal is a feature of diverse areas of medicine. In this way, T2T strategy has been widely applied in the fields of diabetes [**Error! Bookmark not defined.**], hypertension (20), hypercholesterolemia (21) and rheumatoid arthritis (22, 23). Whereas in osteoporosis, it has recently become a matter of interest. Its role in this setting remains controversial. T2T is an attractive approach to be applied in order to avoid perpetuation of treatments and possible adverse effects as long as the desired goal is achieved. Strong evidence is needed to confirm that selecting and switching treatment reduces fracture risk more effectively than the current standard of care [8]

Since we have treatments to modify the bone-remodeling process, the ultimate objective has always been the reduction of fragility fractures [1]. Given that two new issues have appeared in the field of osteoporosis, the need to establish a therapeutic goal has become evident [4]. Some treatments, such as anti-sclerostin or denosumab, have demonstrated a high increase in BMD after short periods of treatment, with most patients reaching normal range T-score values when evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurements [24, 25].

Until now, however, the measurable goal has never been attempted, and when it was attained, debate centered upon whether the treatment should be stopped, changed, or at least reconsidered, given that fragility fractures could reappear if some treatments were discontinued. We have therefore analyzed the current thinking of Spanish experts in bone metabolism, on the basis of two perspectives: the wish or desire for occurrence and the prognosis or belief that, upon consideration of the field and resources, this will be put into practice within a 5-year period

Wide consensus arose when experts were asked about the feasibility of establishing a well-defined objective in osteoporosis. Almost all participants agreed on the possibility of

applying T2T strategy in clinical practice in osteoporosis. Consensus usually arises in Delphi methodology when agreement or disagreement ranges from 50 to 80% [26]. In this case, agreement exceeded 95%, which could indicate that Spanish physicians have a strong desire to have a T2T for osteoporosis management.

There was consensus that the parameters used as therapeutic objectives in the context of the T2T strategy in osteoporosis should be the absence of new fractures, a specific BMD value, and, at a lower level, BTM and fracture-risk reduction measured by FRAX. Many physicians do not have access to BTM and the use of FRAX is not general practice. Consequently, its implementation as a target is less feasible.

FRAX does not seem to be a good tool for measuring the reduction in fracture risk achieved with treatments. However, 75.9% of the experts would wish a therapeutic objective of a 10-year risk of fracture measured with a tool such as FRAX. Furthermore, 84% of them predicted that FRAX, probably with certain adjustments, will become a useful tool for a T2T strategy in osteoporosis. With regard to this hypothetical situation, Leslie et al. [27] demonstrated in the Manitoba cohort population that the increase in FRAX score over time after therapy was lessened, albeit not prevented. Actually, this hypothetical situation is almost impossible in the real life. In fact, Leslie et al. [27] demonstrated in the follow-up of Manitoba cohort that a small percentage of patients, even with a medication possession rate >0.8, achieved reduction in major fracture probability of 4% or higher. Therefore, we believe that the result of the question regarding FRAX reduction, even though it could be used as the principal parameter for defining an adequate therapeutic objective, is more a wish than a reality. It might reflect the desire of having in the future a tool more linked to a reduction of the risk in patients on treatment.

Consensus was established regarding the utility of BMD as a principal parameter for defining an adequate therapeutic objective. In line with that, it was established that BMD should be measured using a tangible absolute value, or as a predetermined difference between two values. Scores higher than  $-2.5$  SD for spine T-score were the only tangible absolute values, for which there was consensus for both perspectives. As far as femoral neck T-score value is concerned, there was consensus that scores of over  $-2.5$  or  $-2.0$  SD, which are almost the

same threshold values for osteopenia and osteoporosis in the WHO definition [28], should be established as a therapeutic objective. The FLEX study [29] showed that the T score  $-2.5$  was the optimal point to be achieved in order to prevent new nonvertebral fractures. Moreover, the results suggested that there was no advantage in continuing with alendronate. In our study, a T score of  $-2.0$  was included on the basis of the FREEDOM study [9]. The results of the FREEDOM study suggested that the reduction of nonvertebral fracture risk associated with denosumab was influenced by the hip BMD achieved with initial therapy [9].

There was discussion regarding the T-score threshold and the site of BMD measurement. It seems that spine BMD is influenced by several artifacts such as osteophytes, vascular calcifications, and sclerosis, and such factors could bias the real results [30]. Femoral-neck BMD, meanwhile, reflects more cortical bone, whereas total hip measures cortical and trabecular bone [31]. The first step to establish a measurable mark for T2T strategy would therefore be to select the proper location for measuring BMD. Despite all these technical considerations, when asked about the most appropriate anatomic locations for monitoring BMD in the Delphi questionnaire, consensus was reached on lumbar zone, femoral neck, and total hip, while only femoral-neck area saw strong consensus for both perspectives (wish and prognosis).

When fracture-risk reduction was used as the main parameter for defining an adequate therapeutic objective, there was agreement that this parameter should be measured using FRAX. Like BMD, there was consensus that fracture risk reduction should be measured either using a tangible percentage or as a predetermined difference between two values. As far as the former is concerned, consensus was only achieved on the value of risk of major fractures attained to be lower than 10%. It is noteworthy that consensus was not established for the perspective of prognosis. As regards BTM, there was consensus that they were good therapeutic indicators for determining the therapeutic objective and performing treatment follow-up. However, from the perspective of prognosis, consensus was established only on their utility in treatment follow-up. For both perspectives, there was consensus concerning the utility of all parameters/techniques proposed for the measurement of incidence of new



fractures: vertebral fracture analysis (VFA), height, conventional X-ray, major peripheral fragility fractures, or any fracture.

With regard to the optimal follow-up scheme, our results suggest that the best anatomic site for monitoring densitometry was the femoral neck, although lumbar spine obtained also a high participant wish score. In fact, this reflects the expertise of participants in the Delphi study, because it is well known that as precision and reproducibility are lower at lumbar spine, osteoarthritis and other artifacts might affect results in older people, and therefore, in these cases, femoral neck could be a better choice for measurement [32]. Experts reached consensus regarding the possibility of applying the T2T strategy in osteoporosis when the treatments used are oral bisphosphonates, intravenous bisphosphonates, and SERMs such as raloxifene or bazedoxifene, strontium ranelate, denosumab, teriparatide, denosumab plus teriparatide, or developing drugs. There was no consensus with regard to the perspective of prognosis when strontium ranelate was used. This result can perhaps be explained by the fact that even though the studies with strontium ranelate show a clear increase in BMD, its use has recently been restricted and there is a chance that the drug will be removed from the Spanish market. The treatments for which the wish consensus scores were highest were denosumab and teriparatide. This result could be associated with its positive impact that has been reported in recent studies published after long-term treatment with denosumab alone [20, 33] or with combinations [34].

In reference to the treatment period, the experts agreed that regardless of the treatment used, once the therapeutic objective is accomplished, treatment should be stopped for a period of time, and also disagreed that treatment should be administrated indefinitely. It should be mentioned that no consensus was achieved when SERM was used. Meanwhile, in the case of teriparatide, there was also consensus on changing the treatment when, following recommendations to discontinue treatment, 18 or 24 months were achieved. Additionally, this point reflects the experience of participants, as these results are consistent with recent publications [35, 36]. BMD monitorization after target accomplishment by reversible drugs such as denosumab would require further investigation. Denosumab is characterized by reversal of effect and is associated with a progressive increase in vertebral

fracture risk rate to levels comparable with before the start of treatment. Consequently, in order to prevent new fractures, as has been reported by Anastasilakis et al. [37], those who discontinue denosumab should switch to another therapy after the 6 months dosing interval [38, 39]. There was consensus regarding therapeutic failure upon inability to achieve a clinically significant increase of BMD for 2 or 3 years, when a new fracture was diagnosed in the subsequent 1 to 5 years, or when a significant change in BTM was not achieved in the following 6 months or 1 year.

### **3.2.6. Strength and Limitations**

This study has several strengths and limitations. The main limitation is related to the scope of the study, as it was performed in Spain and the results may not be applicable to other countries. It would be interesting to undertake a similar study using the Delphi methodology with international experts and to observe and compare the results. The main strength of the study is related to the expertise of the participants, as most of them were expert physicians with long experience in osteoporosis and a large number of visits per month. It is also important to note that high levels of consensus were achieved in the first round, when participants were unaware of other participants' responses. Although the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) asserts that it is not currently feasible to apply a T2T strategy in osteoporosis, they did nevertheless identify a need to continue improving the treatment target for patients at higher risk (Btarget-to-treat strategy<sup>^</sup>). They consider that before approaching the real value of T2T strategy, it is necessary, among other matters, to establish an international consensus on intervention thresholds and a universally accepted definition regarding treatment failure. Other experts recommended the formation of a task force, composed of medical experts and representatives of physician and patient organizations, to explore the feasibility of establishing osteoporosis treatment targets.

### 3.2.7. Conclusion

A wide and representative panel of experts established consensus regarding therapeutic objectives, patient follow-up scheme, treatment-failure criteria, and appropriate treatment choice to use in T2T strategy in Spain. Although there are some aspects that require further analysis, this study provides new original data, based on Delphi methodology, with which to implement T2T strategy for the management of osteoporosis in Spain.

### 3.2.8. References

1. NIH Consensus Development Panel (2001) Osteoporosis prevention, Diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785–795
2. Miller PD (2016) Underdiagnoses and undertreatment of osteoporosis: the battle to be won. *J Clin Endocrinol Metab* 10(3):852–859
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38(1):140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
4. Lewiecki EM, Cummings SR, Cosman F (2013) Treat-to-target for osteoporosis: is now the time? *J Clin Endocrinol Metab* 98(3):946– 953. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3680>
5. Cummings SR, Cosman F, Eastell R, Reid IR, Mehta M, Lewiecki EM (2013) Goal-directed treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 28(3):433–438. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1854>
6. Chapurlat R. (2016) Is it time for treat to target strategy in osteoporosis?. *Joint Bone Spine*
7. Kanis JA, McCloskey E, Branco J, Brandi ML, Dennison E, Devogelaer JP, Ferrari S, Kaufman

JM, Papapoulos S, Reginster JY, Rizzoli R (2014) Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 25(11):2533–2543. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2787-1>

8. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, Brown TD, Cheung AM, Cody K, Cooper C, Diez-Perez A, Eastell R, Hadji P, Hosoi T, De Beur SJ, Kagan R, Kiel DP, Reid IR, Solomon DH, Randall S (2017) Goal-directed treatment for osteoporosis: a progress reported from the ASMBRNOF Working Group on goal-directed treatment for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 32(1):3–10. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3039>

9. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, Zapalowski C, Miller PD, Reginster JY, Törring O, Kendler DL, Daizadeh NS, Wang A, O'Malley CD, Wagman RB, Libanati C, Lewiecki EM (2015) Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int* 26(12):2763–2771. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3179-x>

10. Hsu CC, Sandford BA (2007) The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical assess. Res Eval* 12:1–8

11. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, Wales PW (2014) Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 67(4):401–409. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.002>

12. Von der Gracht H (2012) Consensus measurement in Delphi studies: review and implications for future quality assurance. *Technol Forecast Soc* 79(8):1525–1536. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2012.04.013>

13. Williams PL, Webb C (1994) The Delphi technique: a methodological discussion. *J Adv Nurs* 19:180–186

14. Fischer RG (1978) The Delphi method: a description, review and criticism. *J Acad Librariansh* 1978 4(2):64–70

15. Wilhelm WJ (2001) Alchemy of the Oracle: the Delphi technique. *Delta Pi Epsilon J* 43(1):6–26

16. Akins RB, Tolson H, Cole BR (2005) Stability of response characteristics of a Delphi panel: application of bootstrap data expansion. *BMC Med Res Methodol* 5:37

17. Hansen MP, Bjerrum L, Gharn-Hansen B, Jarbol DE (2010) Quality indicators for diagnosis and treatment of respiratory tract infections in general practice: a modified Delphi study. *Scand J Public Health* 28:4–11

18. Lai L, Flower A, Moore M, Lewith G (2015) Developing clinical practice guidelines for Chinese herbal treatment of polycystic ovary syndrome: a mixed-methods modified Delphi study complement. *Ther Med* 23(3):430–438
19. Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm 298 de 14 de Diciembre de 1999
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31(7):1281–1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
21. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS) (2011) ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 217(1):3–46
22. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhardt H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Östör A, Richards P, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D (2016) Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 75(1):3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>
23. Smolen JS (2016) Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 28(3):297–302. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000284>

24. Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, Gong J, Gao Y, Cao J, Graham K, Tipton B, Cai J, Deshpande R, Zhou L, Hale MD, Lightwood DJ, Henry AJ, Popplewell AG, Moore AR, Robinson MK, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C (2010) Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 25(5):948–959. <https://doi.org/10.1002/jbmr.14>
25. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD (2013) Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int* 24(1):227–235. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2052-4>
26. Rayens MK, Hahn EJ (2000) Building consensus using the policy Delphi method. *Policy Polit Nurs Pract* 1(4):308–315. <https://doi.org/10.1177/152715440000100409>
27. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA (2014) Can change in FRAX score be used to treat to target? A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 29(5):1074–1080. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2151>
28. World Health Organisation 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series. WHO, Geneva
29. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR, FLEX Research Group (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296(24):2927–2938
30. Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, Tobias JH (2013) Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. *Rheumatology* 52(6):968–985. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket007>

31. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, Hofman A, Uitterlinden AG, Beck TJ, Pols HA (2007) Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 22(11):1781–1790. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070712>
32. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, Leslie WS, Lentle BC, Lewiecki EM, Miller PD, Nicholson LR, Olszynski WP, Watts NB (2002) The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: takehome messages. *CMAJ* 167(10):1141–1145
33. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh NS, Wang A, Gavin M, Libanati C, Wagman RB, Bone HG (2015) The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 26(12):2773–2783. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3234-7>
34. Leder BZ, Tsai JN, Neer RM, Uihlein AV, Wallace PM, BurnettBowie SM. (2016) Response to therapy with teriparatide, denosumab, or both in postmenopausal women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom*
35. Díez-Pérez A, Adachi JD, Adami S, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat R, Compston JE, Cooper C, Gehlbach SH, Greenspan SL, Hooven FH, LaCroix AZ, Nieves JW, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Silverman S, Siris ES, Wyman A, Rushton-Smith SK, Watts NB, Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) Investigators (2014) Risk factors for treatment failure with antiosteoporosis medication: the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res* 29(1):260–267. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2023>
36. Hawley S, Javaid MK, Rubin KH, Judge A, Arden NK, Vestergaard P, Eastell R, Diez-Perez A, Cooper C, Abrahamsen B, PrietoAlhambra D (2016) Incidence and predictors of multiple fractures despite high adherence to oral bisphosphonates: a binational population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 31(1):234–244

37. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O (2017) Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 32(6):1291–1296. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3110> 3
38. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, Jensen JEB, Pannacciulli N, Recknor C, Roux C, Smith S, Törring O, Valter I, Wagman RB, Wang A, Cummings S. Discontinuation of denosumab and associated vertebral fracture incidence: analysis from a phase 3 placebo-controlled study of denosumab and its open-label extension [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/discontinuation-of-denosumab-and-associated-vertebral-fracture-incidence-analysis-from-a-phase-3-placebo-controlled-study-of-denosumab-and-its-open-label-extension/>. Accessed February 9, 2017
39. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazioplene L, San Martin J (2011) Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 96(4):972–980. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1502>



### ***3.3. Preferences, shared decision making and degree of satisfaction with treatment for osteoporosis. A systematic review of the literature***

El manuscrito de este estudio ha sido enviado en septiembre de 2020 a revisión para su publicación como investigación original a la revista **Journal of Comparative Effectiveness Research** (Factor de Impacto: 2,268), por los autores siguientes: L Canals, M Comellas y L Lizán.

#### **3.3.1. Abstract**

##### ***Aim***

To identify and synthesize the information available in the literature on the preferences of patients with osteoporosis regarding the attributes of their treatments and decision-making as well as their degree of satisfaction

##### ***Methods***

We conducted a systematic literature review consulting international database and the gray literature, restricted to articles published between January 1, 2009 and January 1, 2019.

##### ***Results***

Of 710 citations, we identified 19 eligible publications. Most of the studies focused on evaluating the importance that patients attached to the mode and frequency of administration (94%), the associated AEs (62.5%) and treatment efficacy (44%)..

##### ***Conclusion***

Aligning treatment with patients' preferences and identifying their concerns with treatment early on can subsequently improve adherence and ultimately achieve treatment goals in fracture reduction.

## KEY WORDS

osteoporosis, systematic review, treatment, preferences.

### 3.3.2. Introduction

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a subsequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture [1]. Using the diagnostic criteria of the World Health Organization [2], it was estimated that in the European Union in 2010, 22 million women and 5.5 million men suffered from osteoporosis [3]. In Spain, the prevalence of densitometric osteoporosis (bone mineral density [BMD]  $\leq$  -2.5) in men and women aged 50 years and over is 26% and 5%, respectively [4]. Hip fracture is the most serious complication of osteoporosis: it is associated with a poorer health-related quality of life (HRQoL), higher morbidity and mortality, higher economic cost, and in most cases requires hospitalization [5]. Both non-pharmacological (promotion of physical activity, adequate nutrition and cessation of tobacco, alcohol, and caffeine consumption) and pharmacological measures are key to reduce the risk of fracture. Currently, there is a wide range of therapeutic options for osteoporosis; however, adherence to treatment is suboptimal: it was found to be less than 70%, as measured by the proportion of days covered (PDC) [6]. The therapeutic algorithm varies depending on the patient's risk of fracture, the objective of prevention (primary or secondary), the contraindications of each drug, possible adverse effects (AEs) [4, 7, 8] and, potentially, the patient's preferences. The clinical relationship is evolving towards patient-centered medicine aimed at improving the health outcomes of individual patients, taking into account their preferences, objectives and values, as well as the financial resources available [9]. This model of care encourages physicians and patients to work together to achieve the best possible clinical results [10]. Unlike the traditional biomedical model, patient-centered medicine promotes the participation of patients in clinical decision-making, the personalization of treatment, and incorporates patients' preferences in the choice of treatment, with the aim of improving healthcare outcomes [10]. Shared physician-patient

decision-making in osteoporosis improves three areas: cognitive (improves knowledge and self-perception of the risk of fractures), behavioral (increases compliance and persistence with treatment), and affective (reduces anxiety and conflict in decision-making and increases satisfaction) [11]. Therefore, patients' health outcomes are expected to improve due to their greater involvement in their care. In osteoporosis, where there are many therapeutic options, the patient's involvement in decision-making is particularly relevant [10]. Patients' and professionals' perceptions of the disease and treatment do not necessarily coincide [12]. Thus, it is increasingly important to consider patients' perspectives and preferences concerning these matters. A greater understanding of how patients with osteoporosis establish their preferences for treatments and perceive their participation in decision-making may contribute to optimizing the development of future therapies, as well as more patient-centered decision making.

This review aims to answer the following questions: "What are patients' preferences regarding the attributes of the treatments and decision-making on the treatment of osteoporosis?"; "What is their degree of satisfaction with treatment?". For this purpose, we review, select and synthesize the information available in clinical trials, observational studies and systematic reviews published in the last 10 years.

### 3.3.3. Methods

A systematic review of the literature was carried out following the PRISMA recommendations (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [13]. The international Medline/Pubmed and Cochrane Library databases and the gray literature (Google/Google academic) were consulted. Additionally, bibliographic citations of the key articles detected were reviewed to identify relevant publications that had not been identified in the bibliographic search. Depending on the nature of the database consulted, MeSH (*Medical Subject Headings*) and free text terms were used, combined with Boolean operators (**Table 1**).

**Table 1.** Search terms and strategies

| <b>Nº</b>  | <b>Terms related to osteoporosis</b>      |
|------------|---|
| <b>#1</b>  | “osteoporosis”                            |
| <b>#2</b>  | “osteoporosis”[Mesh]                      |
|            | <b>Terms related to treatment</b>         |
| <b>#3</b>  | “treatment”                               |
| <b>#4</b>  | “therapy”                                 |
| <b>#5</b>  | “therapeutics”                            |
| <b>#6</b>  | “management”                              |
| <b>#7</b>  | “drug therapy”                            |
| <b>#8</b>  | “medication”                              |
|            | <b>Terms related to the type of study</b> |
| <b>#9</b>  | “attribute identification”                |
| <b>#10</b> | “clinical decision making”                |
| <b>#11</b> | “conjoint analysis”                       |
| <b>#12</b> | “DCE”                                     |
| <b>#13</b> | “decision aid”                            |
| <b>#14</b> | “decision coaching”                       |
| <b>#15</b> | “decisional conflict”                     |
| <b>#16</b> | “decision making”                         |
| <b>#17</b> | “decision support techniques”             |
| <b>#18</b> | “discrete choice”                         |
| <b>#19</b> | “discrete choice experiment”              |
| <b>#20</b> | “health care preferences”                 |
| <b>#21</b> | “patient centered”                        |
| <b>#22</b> | “patient centered care”                   |
| <b>#23</b> | “patient involvement”                     |
| <b>#24</b> | “patient participation”                   |
| <b>#25</b> | “patient satisfaction”[Mesh]              |
| <b>#26</b> | “patient satisfaction”                    |
| <b>#27</b> | “preference”                              |

|  |                          |
|--|--------------------------|
| #28  | “risk-benefit”           |
| #29  | “risk preferences”       |
| #30  | “shared decision making” |
| #31  | “trade-off”              |
| #32  | “willingness to accept”  |
| #33  | “willingness to pay”     |
| #34  | “WTP”                    |
| <p>(“Osteoporosis”[Mesh] OR “osteoporosis”) AND (“Treatment” OR “therapy” OR “therapeutics” OR “management” OR “drug therapy” OR “medication”) AND (“patient centered” OR “patient centered care” OR “patient involvement” OR “patient participation” OR “shared decision making” OR “Patient satisfaction”[Mesh] OR “Patient satisfaction” OR “conjoint analysis” OR “DCE” OR “discrete choice” OR “discrete choice experiment” OR “attribute identification” OR “decision aid” OR “decisional conflict” OR “preference” OR “risk preferences” OR “health care preferences” OR “trade-off” OR “risk-benefit” OR “willingness to pay” OR “WTP” OR “willingness to accept” OR “decision making” OR “clinical decision making” OR “decision coaching” OR “decision support”)</p> |                          |

## Review period

The review period was restricted to articles published in the last 10 years, between January 1, 2009 and January 1, 2019 (search closing date). A period of 10 years has been considered long enough to cover all the therapeutic alternatives available today.

## Screening methods and article selection criteria

Two researchers independently screened each of the identified publications based on title, abstract, and full text for inclusion criteria. Any discrepancies between reviewers were resolved through consensus and, if necessary, by consulting a third reviewer.

## Inclusion criteria

Clinical trials, observational studies and systematic reviews evaluating 1) the preferences of patients with osteoporosis regarding treatment characteristics, 2) the relevant aspects in the shared decision-making of patients with osteoporosis, and 3) their satisfaction with the

treatment received, conducted in Europe or North America and published in English or Spanish between January 1, 2009 and January 1, 2019, were included. Conversely, articles in the form of comments, letters to the editor or editorials, narrative reviews and original studies included in systematic reviews selected in the review, were excluded.

**Table 2** shows the inclusion criteria following the PICOS (population, intervention, comparator, outcomes and study design) definition.

**Table 2.** Eligibility criteria defined by PICOS

| Inclusion criteria  |  |
|---------------------|--|
| <b>Population</b>   | Patients with osteoporosis                                     |
| <b>Intervention</b> | Treatments for osteoporosis. All treatments are included.      |
| <b>Comparator</b>   | -  |
| <b>Outcomes</b>     | PROs: preferences and satisfaction. Shared decision-making.    |
| <b>Study design</b> | Clinical trials, observational studies and systematic reviews. |

### Level of evidence

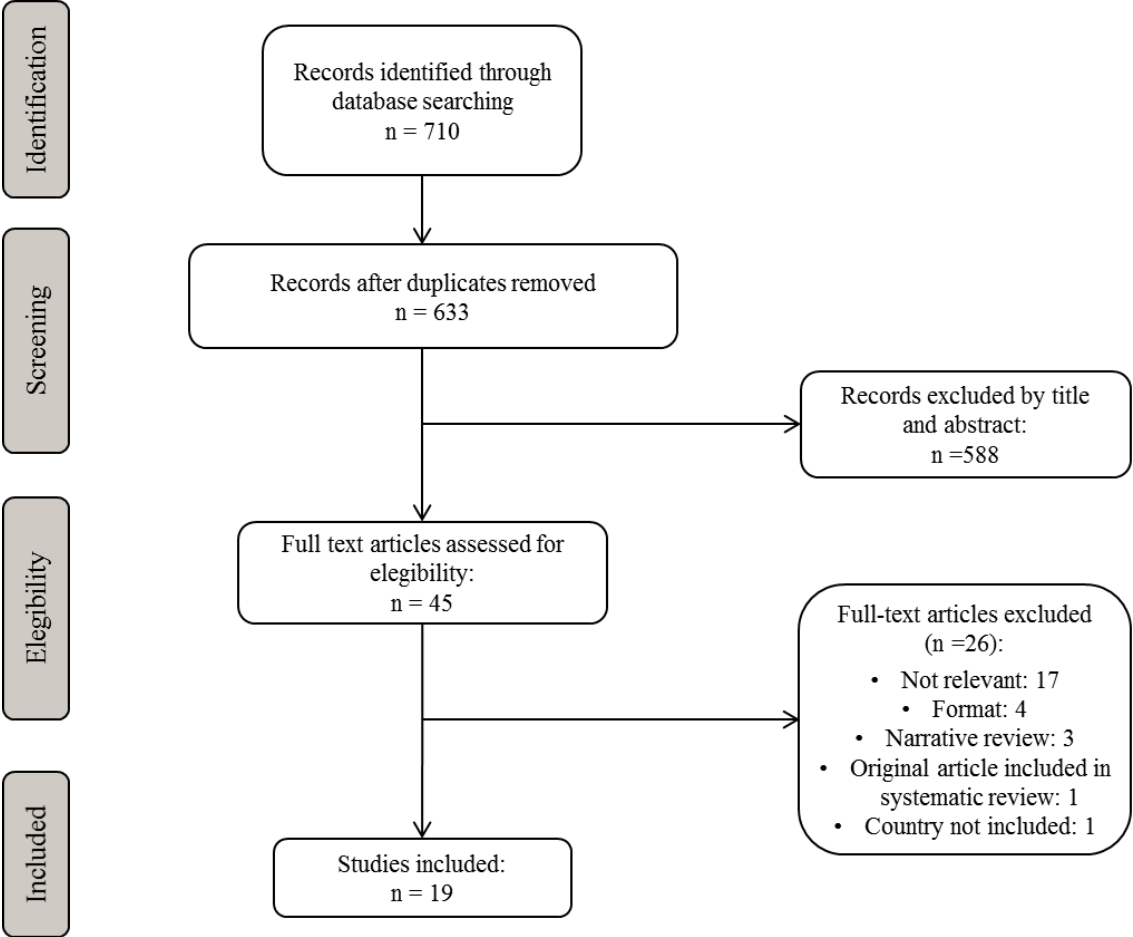
To provide the level of evidence for each publication included in the review, the criteria of the Oxford Center for Evidence-Based Medicine [14] were followed.

#### 3.3.4. Results

A total of 710 potentially relevant titles were identified in the databases used (**Figure 1**). After debugging, 77 duplicates and 588 articles were eliminated by reading the title and abstract as they were not relevant to the purpose of the review, and 45 publications were considered for full-text reading. After thoroughly reading and applying the inclusion/exclusion criteria, 26 publications were excluded. Finally, a total of 19 publications were selected as they referred to preferences for osteoporosis treatments, relevant aspects

in decision-making and satisfaction with the treatment (**Table 3**). The reasons for exclusion are set out in the Supplementary material.

**Figure 1. PRISMA flow diagram**



**Table 3** Data extraction

| Author, year (country) / EL                               | Study design / methodology                                     | The purpose of the study   | Study population   | Features of the treatment evaluated   | Main results   |
|---|--|--|--|---|--|
| <b>Fobelo Lozano et al., 2019 [15] (Multicountry) / 1</b> | Systematic review  | To assess compliance, as well as patient <b>preferences and satisfaction</b> with once-yearly intravenous zoledronic acid treatment versus another bisphosphonate.           | 6 RCTs<br>2 Observational studies<br>Adults over 18 with osteoporosis or at high risk of low bone density due to chronic use of glucocorticoids. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mode and frequency of administration</li> <li>• Convenience</li> </ul> | - <u>Preferences: most important treatment characteristics for the patients / satisfaction.</u> In most of the clinical trials included in the review in which preference and satisfaction were studied, participants clearly preferred an annual intravenous injection of treatment over other dosages (daily, weekly, monthly).  |
| <b>Jakobsen et al., 2018 [30] (Denmark) / 5</b>           | Qualitative phenomenological study / Interviews                | To understand how patients experience the diagnosis of OP and describe and identify their <b>needs</b> to promote optimal management of osteoporosis by the health services. | <b>17</b> women (52-65 years) with DXA T-score <-2.5, without previous fractures, with at least one of the known risk factors for osteoporosis   | NA  | - <u>Decision making.</u> In general, most patients perceived that during the diagnostic visit they were not prepared to assume and understand the disease, since treatment is prescribed at the same time as diagnosis is made. They would like to have had more information about the disease and treatment options before making the decision about the medication to take, so they could ask informed questions and participate in shared decision-making. |
| <b>Jensen et al., 2018a [29] (Denmark) / 5</b>            | Qualitative study of group education and individual interviews | To investigate the impact of a multidisciplinary education program in group sessions for   | <b>17</b> patients (14 women and 3 men)  | NA  | - <u>Decision making.</u> Attending an educational group had a positive impact on patient decision-making by improving patient's information about diagnosis and prevention, exercise, activities of daily living, diet, and medication. This greater information contributes  |



|   |                            |   |  |  |  |
|---|----------------------------|---|--|--|--|
|   |                            | patients with and without fractures, in decision-making related to treatment options and lifestyle.   |  |  | to the patient's participation in decision-making on new ways of managing osteoporosis and on how to implement a lifestyle that guarantees bone health.  |
| <b>Hilgsmann et al., 2017 [17] (Belgium, France, Ireland, Netherlands, Spain, Switzerland and United Kingdom) / 5</b> | Cross-Sectional / DCE      | Estimate and compare the <b>preferences</b> of patients with osteoporosis by the attributes of the treatments in 8 European countries                             | <b>1,124</b> patients, with a sample of between 98 and 257 patients per country.<br>- Women: 85.3%;<br>- Mean age: 65 years<br>- Diagnosis of osteoporosis: 73.9%<br>- Previous fracture: 52.1%;<br>- In treatment for osteoporosis: 55.4% | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy in reducing fracture risk (%)</li> <li>• Adverse effects (gastrointestinal, flu-like, skin reactions)</li> <li>• Mode and frequency of administration</li> <li>• Monthly cost</li> </ul> | <p><i>- Preferences: most important treatment characteristics for patients.</i> Patients preferred more effective, less costly treatment (in the three countries where the cost attribute was part of the study). In all countries, they preferred subcutaneous injection every 6 months to weekly oral tablets.</p> <p>In most countries, they also preferred monthly oral tablets and annual intravenous injections over weekly oral tablets. In all countries except Spain, patients placed more importance on gastrointestinal disorders than on skin reactions or flu-like symptoms.</p> <p>There were significant differences between countries for some attributes, for example, in Spain, the importance of efficacy was below that of other countries. In addition, compared to the rest, a greater proportion of Spanish participants preferred some treatment over not being treated.</p> |
| <b>Oral et al., 2015 [22] (Turkey and Poland) / 3</b>   | Longitudinal crossover RCT | Examine compliance, persistence, and <b>preferences</b> in OP patients receiving risedronate daily, with a fixed dose of three different time regimens (A: before | <b>448</b> patients with postmenopausal OP enrolled in 10 centers in Turkey and 9 centers in Poland (baseline sociodemographic characteristics of patients are not described).   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mode and frequency of administration</li> </ul>   | <p><i>- Preferences: most important treatment characteristics for patients.</i> A total of 433 patients participated in the patient preference phase (49.7% preferred a flexible mid-day regimen (A, B, C) and 50.3% fixed regimens (A or B or C)). Regarding persistence, a significant difference was observed between the flexible and fixed regimens, in favor of the former (<math>p = 0.0306</math>). In the flexible regimen, a greater proportion of patients chose</p>  |

|  |  |   |  |   |   |
|--|--|---|--|---|---|
|  |  | breakfast; B: between meals; C: before bed) or with a flexible dosage.  |  |   | to take the treatment before breakfast (70.2%; $p = 0.0001$ ).  |
| <b>Neuner et al., 2014 [23] (USA) / 5</b>    | Cross-sectional observational / Survey | To study the <b>perceptions</b> of patients on the thresholds of fracture risk at 10 years and adverse effects of osteoporosis treatment.             | <b>241</b> women were included in the study:<br>-Average age: 69.4 years<br>-Race: 94.4% white<br>- Diagnosis: Osteoporosis (27%), osteopenia (31%), normal BMD (42%);<br>-History of fractures after 40 years: 34% (some) 3% (hip). | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy of treatment (reduction of fracture risk)</li> <li>• Adverse effects (atrial fibrillation, osteonecrosis of the jaw, and gastric effects).</li> <li>• Mode and frequency of administration</li> </ul> | <p><i>- Decision making</i> The probability of accepting treatment was related to patients' increased risk of fracture, with a readiness to accept treatment (&gt; 50% of patients) when the 10-year risk of fracture was &gt; 15%. A family history of osteoporosis was also associated with an increased likelihood of treatment acceptance. The effectiveness of treatment and adverse effects were considered by most participants to be important or very important factors in decision-making. The adverse effects considered important/very important were: atrial fibrillation (62%), osteonecrosis of the jaw (53%), and gastrointestinal symptoms (50%).</p> <p><i>- Preferences: most important treatment characteristics for patients.</i> At 6 months after starting treatment, the score for the need for treatment domain (BMQ Necessity) was significantly higher in patients receiving denosumab (<math>p = 0.0224</math>), while the scores for the concern domain (BMQ Concerns) decreased in both groups (<math>p = 0.1275</math>). The difference between need and concern (BMQ need domain - BMQ concern domain) was significantly greater for denosumab compared to alendronate (<math>p = 0.0076</math>). That is, the need for treatment outweighs concerns about treatment. After the crossover of treatment regimen, the need scores were stable in both. Concern scores decreased at 12 months, and the decrease was significantly greater for denosumab. The</p> |
| <b>Kendler et al., 2014[53] (Canada) / 3</b> | Crossed and open RCT                   | To assess patients' <b>perceptions</b> of subcutaneous administration of denosumab or oral alendronate and how these perceptions influence adherence. | <b>250</b> postmenopausal women with, or at risk of suffering from osteoporosis, were included in the study (the sociodemographic and clinical characteristics of the sample are not detailed in the article)                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mode and frequency of administration</li> </ul>  |   |

|   |   |  |  |  |   |
|---|---|--|--|--|---|
| <p><b>Hiligsmann et al., 2014[16] (Netherlands) / 5</b></p> | <p>Cross-sectional observational / DCE</p>                      | <p>Assess the <b>preferences</b> of patients with or at risk of osteoporosis due to treatment attributes and find out how patients make concessions between attributes</p> | <p><b>257</b> patients:<br/> - Average age: 67.1 years<br/> - Women: 83.3%;<br/> - Diagnosis of osteoporosis: 89.8%;<br/> - Probability of major osteoporotic fracture, mean: 14.3%<br/> - Years with osteoporosis, average: 8.9<br/> - Patients with treatment. osteoporotic: 69.8%<br/> Oral: 72.2%;<br/> Subcutaneous: 15.4%;<br/> Intravenous: 12.4%</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy (reduction of fracture risk)</li> <li>• Cost</li> <li>• Mode and frequency of administration</li> <li>• Adverse effects (gastrointestinal, flu-like, skin reactions).</li> </ul> | <p>results also showed that denosumab was preferred to alendronate in both treatment sequences (<math>p &lt; 0.0001</math>).<br/> - <u>Preferences: most important treatment characteristics for patients.</u> Patients preferred effective (1% risk reduction) and low-cost treatments (€1.00 per month) (<math>p &lt; 0.001</math>). They preferred oral or subcutaneous treatments every 6 months (<math>p &lt; 0.001</math>) to weekly oral treatments. No significant differences were observed between weekly oral and subcutaneous treatments every 3 months (<math>p = 0.21</math>) or intravenous or oral treatments every 12 months (<math>p = 0.17</math>). The least preferred were intravenous every 3 months (<math>p = 0.05</math>). Regarding adverse effects, they preferred to have flu-like symptoms or skin reactions (<math>p &lt; 0.001</math>) rather than gastrointestinal symptoms.<br/> In the willingness to pay analysis, patients were willing to pay €3.73/month, to reduce the risk of fracture by 1%, €19.53/month to change monthly oral treatment to subcutaneous every 6 months, and €25.20/month to having flu-like symptoms rather than gastrointestinal side effects.</p> |
| <p><b>Silverman et al., 2013[24] (USA) / 5</b></p>          | <p>Cross-sectional observational / joint analysis (MaxDiff)</p> | <p>To study the <b>preferences</b> of postmenopausal women at risk of osteoporotic fracture in 4 different ethnic groups in the United States.</p>                         | <p><b>365</b> women (100 Caucasian, 100 African American, 85 Hispanic American, 82 Asian)<br/> - Average age: 76.7, 79.7, 75.2, 74.7 years, (respectively)<br/> - Previous fracture according to FRAX: 45%,</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy of treatment (reduction of fracture risk, new bone formation, increased BMD)</li> <li>• Adverse effects (short- and long-term)</li> <li>• Convenience</li> </ul>                 | <p>- <u>Preferences: most important treatment characteristics for patients.</u> Attribute classification: although all ethnic groups indicated efficacy and safety as the most important attributes, differences between groups were observed. While Caucasians and African Americans valued safety more than efficacy, Asian and Hispanic women valued efficacy more than safety. Classification MaxDiff. Within safety, the long-term safety of the treatments had more weight than the short-</p>  |

|  |  |   |   |   |  |
|--|--|---|---|---|--|
|  |  |   | 28.7%, 31.7% and 18.5% (respectively)<br>- Average risk of fracture at 10 years: 26.7%, 25.2%, 24.4%, 24.1% (respectively)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cost</li> <li>• Mode and frequency of administration</li> </ul>  | term safety, highlighting their concern with certain effects. long-term adverse events such as stroke, cancer, or atypical fractures.<br>Differences were seen based on socioeconomic status, education, age and previous fracture.  |
| <b>Hiligsmann et al., 2013[25] (Netherlands) / 5</b> | Qualitative observational / nominal groups | Evaluate the utility of the nominal group technique to choose attributes in DCE   | <p><b>26</b> patients participated in the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Women: 92%;</li> <li>- Average age: 68.0 years</li> <li>- Diagnosis of osteoporosis: 96%</li> <li>- Years with osteoporosis, average: 10.2</li> <li>- Previous invoice: 58%</li> <li>- Number of previous invoices, average: 1.04</li> <li>- Patients under treatment: 96%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectiveness (reduction of fracture risk %)</li> <li>• Adverse effects</li> <li>• Frequency of administration</li> <li>• Administration mode</li> <li>• Cost</li> <li>• Sequential therapy</li> <li>• Administration place</li> <li>• Time on the market</li> <li>• Brand / generic</li> <li>• Monotherapy / combined</li> <li>• Mode of action</li> <li>• Cost to society</li> </ul> | <p>- <u>Preferences: most important treatment characteristics for patients.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Effectiveness</li> <li>2. Adverse effects</li> <li>3. Administration frequency</li> <li>4. Administration mode</li> <li>5. Cost</li> <li>6. Sequential therapy</li> <li>7. Administration place (home, ambulatory, hospital)</li> <li>8. Time on the market</li> <li>9. Brand / generic</li> <li>10. Monotherapy / combined</li> <li>11. Action mode</li> <li>12. Cost to society</li> </ol> |
| <b>Vlak et al., 2011[28] (Croatia) / 4</b>           | Observational prospective multicenter open | Identify and compare the satisfaction, preferences and tolerability between a monthly-administered bisphosphonate (ibandronate) and a | <p>434 women were included in the study: 88.7% completed the questionnaire (n = <b>385</b>) and 11.3% abandoned (n = 49)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Average age: 66.6 years</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse effects</li> <li>• Convenience</li> </ul>  | <p>- <u>Patient satisfaction with treatment.</u> The study demonstrated high satisfaction in patients who switched from the weekly to the monthly ibandronate regimen in all aspects of treatment. The monthly regimen of ibandronate was considered by patients to be more convenient.</p>  |

|   |                                     |   |   |   |   |
|---|-------------------------------------|---|---|---|---|
|   |                                     |   | weekly-administered one (alendronate or risedronate)  |   |   |
| <b>Darba et al., 2011[27] (Spain) / 5</b> | Cross-sectional observational / DCE | Identify <b>preferences</b> for different aspects related to drugs for osteoporosis in Spain.                         | <p><b>116</b> patients (96% women)</p> <p>-Average age: 69 years</p> <p>-Time since the diagnosis of osteoporosis: &gt; 10 years (29.7%); 5-10 years (34.55%); &lt;5 years (35.77%).</p> <p>-Previous medication to treat osteoporosis: 95%</p> | Efficacy<br>Mode and frequency of administration<br>Place of administration | <p>- <u>Preferences: most important characteristics of the treatments for patients.</u> 90% of patients considered treatment efficacy to be more important than the route of administration and the type of medication; 55% considered it important that the drug could be transported without refrigeration; 70% preferred weekly to daily treatment or daily/weekly administration to an annual treatment, if this implied non-hospitalization. Finally, 46% preferred treatment with adverse effects but which proved to be very effective in reducing bone fractures.</p>   |
| <b>Sale et al., 2011[31] (Canada) / 5</b> | Qualitative phenomenological study  | To examine the <b>experiences</b> of patients with the decision to take medication for OP after suffering a fracture. | <p><b>21</b> patients (6 men and 15 women) aged between 65 and 88 years who had suffered a fracture in the last 5 years</p>   | NA  | <p>- <u>Decision-making.</u> For 12 participants, the decision whether to take OP medication was relatively easy, involved minimal distress, and occurred at the time it was prescribed. For these patients, the relationship with their physician was good and they trusted their criteria. Most made the decision based on the physician's judgment.</p> <p>For the other 9 patients, the decision whether to take medication was more difficult, requiring time and the consideration of several factors. The role of the physician in this group was also influential. However, although some participants trusted and respected their physicians, they demanded additional information and were convinced by them to be able to make a decision.</p> |

|  |  |   |   |  |   |
|--|--|---|---|--|---|
| <p><b>Mazor et al., 2010[56] (USA) / 5</b></p>             | <p>Cross-sectional qualitative observational / telephone interview</p> | <p>Explore the <b>perspective</b> of older women on the prescription of medication for osteoporosis and identify specific beliefs and experiences that influence these views.</p> | <p><b>36</b> women with osteoporosis<br/>         -94.4% white<br/>         -Average age: 73.4 years<br/>         -Treatment status (self-reported):<br/>         • Taking a prescription for osteoporosis: 41.7%<br/>         • Discontinued treatment: 30.6%<br/>         • Naive: 27.8%</p>  | <p>Efficacy<br/>         Adverse effects</p> | <p>- <u>Decision-making.</u> The perceived need for, effectiveness and safety of the medication were identified as critical influences on women's views on the prescription of medication for osteoporosis. These perceptions were built on their personal convictions, interactions with the physician (the physician's view, according to the patient's perspective, related to the treatment), personal experiences, especially with events related to the disease and adverse effects of previous treatments.</p>   |
| <p><b>Kendler et al., 2010[18] (International) / 3</b></p> | <p>2 ECA (DECIDE and STAND)</p>  | <p>To assess the preference and satisfaction of the patient with osteoporosis treated with denosumab and alendronate</p>  | <p><b>1,653</b> patients.<br/> <u>-RCT DECIDE:</u><br/>         Denosumab or Alendronate: mean age 64.1 and 64.6 years, Caucasian race 85% and 84%, mean years since menopause 16.5 and 17.8 respectively.<br/> <u>- RCT STAND:</u><br/>         Denosumab or Alendronate: mean age 66.9 and 68.2 years, Caucasian race 94% and 92%, mean years since menopause 18.8 and 19.9</p> | <p>• Administration mode and frequency</p>   | <p>- <u>Preferences: most important treatment characteristics for patients.</u> A greater number of patients preferred subcutaneous injection every 6 months (63% with alendronate and 65% with denosumab) than the weekly pill (19%) (p &lt;0.001).<br/>         - <u>Satisfaction.</u> There were significantly more patients more satisfied with the injection every 6 months than with the weekly pills (64%). Both younger (&lt;65 years) and older (≥65 years) patients showed the same preferences, regardless of whether they had had a previous fracture or not.</p> |

|  |   |   |   |  |  |
|--|---|---|---|--|--|
| <b>Payer et al., 2009[20] (Slovakia) / 5</b>   | Cross-sectional observational / preferences questionnaire | Analyze the reasons why patients with postmenopausal osteoporosis prefer bisphosphonates once a month | 2,035 questionnaires were completed over a 3-month period by patients with a mean age of 64 years. The mean duration of bisphosphonate treatment once a month was 9 months (SD 3) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convenience</li> <li>• Adverse effects</li> </ul> | <p><u>- Preferences: most important treatment characteristics for patients.</u> The main reasons why patients chose the monthly dosing regimen were: convenience (69%), simplicity of treatment (59%) and need to take fewer pills (55%).</p> <p>The study also highlights that, in addition to the physician, patients seek alternative sources of information related to their disease/treatment such as friends (29%) and the press (28%).</p> <p>The information related to osteoporosis that the patients most demanded was: general information (48%), information on the drug (44%), exercise (54%) and nutrition (51%).</p>  |
| <b>Kastelan et al., 2009[19] (Croatia) / 4</b> | Observational prospective multicenter / Survey            | Assess patient <b>preferences</b> for two bisphosphonate administration regimens (weekly vs. monthly) | 258 women participated in the study, with a mean age of 66.2 years, and 248 completed it  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mode and frequency of administration</li> </ul>   | <p><u>- Preferences: most important treatment characteristics for patients / Satisfaction.</u></p> <p>Most patients (94.7%) preferred the monthly regimen and the reasons were: better adjustment to their lifestyle (59.7%), preference for less frequent doses (53.6%), and ease of long-term compliance (53.6%).</p> <p>More than 85% of patients indicated that their quality of life had improved with the monthly dosage, while 9.3% indicated that they had not noticed any change. Of the 242 patients who answered the last question, 93.0% considered the monthly regimen more convenient than the weekly regimen. Satisfaction was significantly higher (on a scale of 0 to 10) for the frequency of monthly administration than for weekly administration (7 vs 8, p &lt;0.001). Adherence was also greater in these patients.</p> |
| <b>De Bekker-</b>                              | Cross-  | To evaluate and   | 40 physicians and 120   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy (reduction</li> </ul>                    | <p><u>- Preferences: most important treatment characteristics</u></p>  |

|   |                                      |   |   |  |  |
|---|--------------------------------------|---|---|--|--|
| <p><b>Grob et al., 2009[26] (Netherlands) / 5</b></p> | <p>sectional observational / DCE</p> | <p>compare the <b>preferences</b> of physicians and patients for preventive treatment against osteoporosis</p>  | <p>patients (women) with a mean age of 71.8 years</p>   | <p>of hip fracture risk to 10 years)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Side effect (nausea)</li> <li>• Duration of treatment</li> <li>• Administration mode and frequency</li> <li>• Cost to the patient</li> </ul> | <p><i>for patients.</i> All treatment attributes proved to be important to the preferences of physicians and patients. Physicians attached significantly more importance to the effectiveness of drug treatment and shorter overall treatment duration than patients. The patients accepted less effective, longer-term pharmacological treatment if the treatment did not cause nausea and did not imply an economic cost for them. In general, patients have a more positive attitude towards preventive treatments than physicians.</p>   |
| <p><b>Bonnick et al. 2009[21] (USA) / 4</b></p>       | <p>Open multicenter RCT</p>          | <p>To assess <b>satisfaction and preferences</b> for the treatment of postmenopausal women after a change of treatment from weekly to monthly oral bisphosphonates.</p> | <p><b>1,678</b> patients (women)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Race: white 1,595, black 44, other 39</li> <li>- Average age: 65.9 years</li> <li>- Primary diagnosis: 64.5% osteoporosis, 35.5% osteopenia</li> <li>- Taking medication: 100%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convenience</li> <li>• Adverse effects (gastrointestinal, associated fractures, respiratory infection, arthralgia)</li> <li>• Frequency of administration</li> </ul>                  | <p><i>- Patient satisfaction with treatment.</i> 70.4% of patients showed an improvement in satisfaction at 6 months after the change of treatment, compared with the data at basal levels.</p> <p><i>- Preferences: characteristics of the treatments that matter most to patients.</i> Almost 85% of patients preferred monthly ibandronate treatment, 9.3% weekly treatment, and 6.1% showed no preference. The most common reasons for choosing one treatment or another were improvement in lifestyle (monthly treatment: 69.8%; weekly: 64.7%) and ease of following treatment (monthly treatment: 73.5%; weekly: 63.2%)</p> |



## Characteristics of selected publications

Of the 19 selected publications, 14 (73.7%) corresponded to observational studies, four (21%) were clinical trials, and one (5.3%) was a systematic review.

By geographical region, 11 (57.9%) of the publications were studies carried out in Europe, six (31.6%) in North America, and two (10.5%) were works carried out internationally.

Most of the articles reviewed (68%) evaluated patients' preferences regarding the characteristics of the treatments and explored which were the most important aspects for patients (n = 13). Of these, four used the *discrete choice experiment (DCE)* methodology to establish preferences. To a lesser extent, the degree of satisfaction with the treatment was studied (26%, n = 5). Five articles have been identified (26%) regarding the relevant aspects of shared decision-making on disease management.

As regards the articles' level of evidence (LE), 12 (63.2%) had an LE of 5, three (15.8%) an LE of 4, three (15.8%) an LE of 3, and one (5.2%) an LE of 1.

- Preferences: characteristics of treatments that matter most to patients

In the selected publications (Table 2), 10 essential characteristics for patients receiving treatment for osteoporosis were identified: mode and frequency of administration, place of administration, convenience, monotherapy/combined therapy, adverse effects, efficacy, cost, biological mechanism of action (stimulating bone formation or reducing bone resorption), time in the market, generic or original brand drug.

Most of the studies included in the review focused on evaluating the importance given by patients to the mode and frequency of treatment administration (n = 15, 94%), the associated AEs (n = 10, 62.5%) and treatment efficacy (n = 7, 44%).

Although there was some heterogeneity between the studies as to which attributes had the greatest weight in patients' decisions, common trends were observed among them.

Regarding the mode and frequency of treatment administration, the results of the reviewed articles showed that patients gave greater importance to frequency than to the mode of

administration, and preferred less frequent administration regimens, regardless of their mode of administration. Thus, in most of the works, monthly, six-monthly or annual administration was preferred to a weekly or daily dosage [15-21]. Specifically, the option most frequently chosen by patients was subcutaneous injection every six months, whereas the least frequently chosen was weekly oral tablets [17, 18]. In fact, in a willingness to pay (WTP) analysis, patients were willing to pay €19.53 per month to switch from monthly oral to subcutaneous regimen every six months [16]. In studies in which the preference for monthly or weekly regimens was studied, the majority of patients chose monthly treatment. The most common reasons why patients chose these treatment regimens were: improved lifestyle, convenience, simplicity/easy-to-follow treatment and the need to take fewer pills [20, 21]. In studies that assessed all treatment options through a DCE, the preferred option over weekly oral tablets was subcutaneous injection every six months. Most patients also preferred monthly pills or annual intravenous injections over the option of weekly tablets. The least chosen option was intravenous injections every three months [16, 17]. One of these studies also showed that there were no significant differences in preferences regarding the frequency and mode of administration of treatment for osteoporosis between European countries [17].

In a study including two clinical trials, patients' preferences for one injection every six months or weekly pills were studied, based on different age groups (<65 and ≥65 years) and the presence of previous fractures. As a result, no significant differences were observed between subgroups. Thus, patients preferred injection every six months independently of their age or their history of fractures [18].

When the dosing schedule of monthly tablets (either fixed or flexible dose type) was examined, no significant differences were seen in terms of preference for one or the other dosing schedule. However, persistence was greater in the flexible regimen. In the flexible regimen, patients preferred to take the medication before breakfast than between meals or before going to bed [22].

Patients attached great importance to adverse events, such as: skin reactions, gastrointestinal problems, flu-like symptoms, osteonecrosis of the jaw, and atrial fibrillation. In general, gastrointestinal (GI) AEs were less desirable than skin reactions or flu-like

symptoms [17]; in the WTP analysis, patients were willing to pay €25.20 per month to experience flu-like symptoms rather than gastrointestinal symptoms [16]. Furthermore, patients considered GI symptoms to be important/very important, as well as osteonecrosis of the jaw or atrial fibrillation [23]. In addition, patients gave greater importance to long-term safety (health-related problems such as bone cancer, stroke, associated fractures, etc.) when compared with short-term safety (adverse effects such as skin reactions, flu-like symptoms or gastrointestinal effects) [24].

The different studies used different measures to assess the efficacy attribute: reduction of the risk of fracture, increase in BMD, or new bone formation [16, 17, 23-26]. When assessed, patients attached greatest importance to this attribute [17, 24, 25], and preferred effective and low-cost treatments [16]. In the WTP analysis, patients were willing to pay €3.73 per month to reduce the risk of fracture by 1% [16].

Cost was also evaluated in a variety of studies as an attribute to establish its impact on patients' treatment choice. In general, patients preferred treatments with a lower monthly cost [16, 17, 26]. The cost proposed in the different studies ranged from €0.00 to €60.00 per month. In the study conducted by Hiligsmann et al., whose objective was to explore the characteristics of the most important treatments for patients through nominal groups, the cost attribute was the fifth most important in a list of 12 items for patients, behind efficacy (1<sup>st</sup>), AEs (2<sup>nd</sup>), frequency of administration (3<sup>rd</sup>) and mode of administration (4<sup>th</sup>). Conversely, the cost of treatment for society came in 12<sup>th</sup> position, being the attribute least valued by patients [25].

In an observational study that compared patients' and physicians' preferences, it was found that while physicians placed greater importance on treatment efficacy and shorter overall duration, patients were able to accept less effective, longer-term pharmacological treatment provided it did not cause nausea and it did not involve any cost to them [26]. Furthermore, patients show a more positive attitude towards treatments than physicians [26]. However, in a DCE carried out in Spain, 46% of patients preferred a very effective treatment for reducing fractures despite being associated with adverse effects [27].

Other aspects were assessed to a lesser extent in the studies such as place of administration (home, outpatient, hospital). In one study, patients chose a daily or weekly versus annual treatment if it implied non-hospitalization. In the same study, it was also found that 55% of the patients considered it important that the drug could be transported without the need for refrigeration [27].

- Patient satisfaction with treatment

In general, patient satisfaction was significantly higher for treatments requiring less frequent administration. In three of the studies that analyzed satisfaction with treatment, weekly and monthly dosages were compared [19, 21, 28]. Patients' satisfaction increased after shifting from a weekly to a monthly regimen [21, 28]. Greater satisfaction was usually associated with an improvement in patient-reported HRQoL, mainly because regimens with a lower frequency of administration involved greater convenience for patients [19, 21]. In addition, monthly dosages were also associated with a lower incidence of AEs compared with weekly dosages. In a prospective observational study [19], 5.2% of patients taking bisphosphonate monthly reported AEs, while the figure rose to 22.2% in those taking medication weekly. The monthly dosage was the preferred option for 94.7% of patients. The reasons for this choice were: 1) better adjustment in their lifestyle, 2) preference for less frequent doses, and 3) ease of long-term compliance. Authors indicated that greater satisfaction with monthly administration was also associated with greater adherence [19].

In the study by Kendler et al.[18], which examined patients' preferences (previously mentioned) and satisfaction, patients were more satisfied with the six-monthly injection than with the weekly tablet, regardless of their age (<65 or ≥65 years) or previous history of fractures (with or without previous fractures).

- Relevant aspects in shared decision-making

Generally speaking, patients felt that they did not receive enough information to be able to make a properly informed decision. Specifically, they demand more information about the disease, the exercise and the type of diet recommended. Patients' education concerning their disease and treatment encouraged their involvement in decision-making about disease

prevention or treatment [29]. Educational sessions also helped patients to understand the importance of lifestyle recommendations [29].

Patients also remarked that prior to their diagnostic visit, they had not received sufficient information about the different therapeutic options to be able to raise doubts and/or concerns regarding medication [30].

Moreover, the probability of patient treatment acceptance increases with the risk of suffering fractures in the future (10-year fracture probability > 15%). A history of a previous fracture is also associated with a greater probability of accepting treatment [23].

For patients, the most influential factors for decision-making are treatment efficacy and AEs. Therefore, they consider healthcare professionals should further explain these treatment aspects [23].

A good physician-patient relationship helps patients to share their beliefs and doubts about treatments with physicians and to accept the suggestions/recommendations of the latter.

In a qualitative phenomenological study, patients with a good relationship with their physicians found it easier to decide whether or not to take a medication, and this decision was made based on the professional's criteria. However, other patients considered that they needed additional information from the physician to convince them to take the medication. Decision-making was much more difficult for these patients [31].

### **3.3.5. Discussion**

Shared decision-making between physician and patient is associated with increased treatment adherence and, therefore, better clinical results. Thus, the first step in shared decision-making is to determine patients' preferences and satisfaction with treatment. Although there is some heterogeneity across the studies regarding the attributes that have the greatest weight for patients' decision-making, the information collected in this review suggests that there are common trends, such as patients' preference for less frequent

administration regimens; consideration of gastrointestinal adverse effects as least desirable; and prioritizing efficiency and low cost.

Efficacy is one of the most relevant characteristics for patients. In fact, patients attached greatest importance to efficacy (measured as % reduction in fracture risk, new bone formation or increased BMD) in all the studies that included this attribute in the analysis. However, the importance attached to efficacy was related to patients' perception of the need for treatment or the risk of fracture, in addition to their previous experiences with the disease/treatment. Patients' perception that treatment is not effective, or not necessary, can negatively influence adherence. In this sense, when patients had a good understanding of the efficacy and safety of medications, it could positively influence the choice of treatment, as shown by various studies [32, 33]. In one of them, when patients were previously informed about the differences in efficacy between weekly- and monthly-administered bisphosphonates, 82% preferred weekly risedronate that proved more efficacious at reducing the risk of hip, spine collarbone, pelvis, wrist and arm fracture, in contrast to monthly ibandronate, which only reduced the risk of spinal fractures[32]. Therefore, patients' education by healthcare personnel during the shared decision-making process can substantially improve treatment compliance and adherence. For this purpose, educational programs combined with reminder systems (email, telephone contacts...) are very useful [34]. For example, a study on medication adherence showed that treatment adherence increased by 57% in a group of osteoporotic patients monitored by a nurse compared to a group without reminders [35].

Osteoporosis patients also attached great importance to the frequency of treatment administration and preferred simpler dosages, regardless of their mode of administration [15-21]. Specifically, patients' option of preference was biannual subcutaneous injection, whereas the least preferred was weekly oral tablets [17, 18]. When monthly or weekly regimens were compared, most patients chose monthly treatment, for reasons such as lifestyle improvement, convenience, simplicity/ease of following treatment, and the need to take fewer pills [20, 21]. Less frequently administered treatments were also associated with greater patient satisfaction.

Overall, studies exploring patient satisfaction with the treatment received showed that they were more satisfied with treatments requiring less frequent administration, which was in line with their preferences [18, 19, 21, 28]. These results would agree with studies carried out concerning other chronic and silent diseases, such as diabetes, in which patients preferred less frequent drug administration [36-40]. Thus, in two studies conducted in patients with type 2 diabetes (Denmark and Sweden), the authors indicated that patients preferred one daily injection over multiple injections and they were willing to pay €38.00 per month in Denmark, and €14.10 in Sweden to avoid one injection per day (for example 1 vs. 2 injections)[36, 38].

Another important aspect for patients is the adverse effects of the treatment, especially gastrointestinal ones [41-44]. AEs, along with frequency of administration, play an important role in treatment adherence. Different studies have shown that the onset of gastrointestinal side effects is one of the main reasons for discontinuing treatment [41-43, 45]. Specifically, in the POSSIBLE-US study, women with gastrointestinal symptoms at the start of the study were 39% more likely to discontinue their medication within six months than those without. Furthermore, lower HRQoL and lower satisfaction with treatment were also observed in these patients [45]. In the study by Hamilton et al. [42], 76% of risedronate discontinuations due to AEs (19%) were due to gastrointestinal AEs. In another study evaluating the AEs of raloxifene and alendronate, the most common AE that caused discontinuation was also gastrointestinal disorders [43]. Goldshtein et al. [41] also identified gastrointestinal AEs as the most common reason for changing or discontinuing oral bisphosphonates (40%). Among patients who were not taking any medication at the time of the study, 26.9% indicated that it was due to gastrointestinal AEs that had previously caused them. For all the above, the authors conclude that it is essential to emphasize the need for new drugs with better gastrointestinal tolerability [41].

Patients' satisfaction with treatment was directly associated with their preferences. Treatment that is in line with patient preferences (simpler dosages, mainly) will likely lead to greater satisfaction, and this in turn may lead to an improvement in treatment adherence [19, 46, 47]. This increase in satisfaction will be associated with an increase in patient-reported HRQoL, as less frequently administered treatments are more convenient [19, 21].

Adherence to osteoporosis medication is crucial to prevent the burden of the disease, both for the patient and for their family and society [48]. However, compliance with and adherence to osteoporosis treatment are often inadequate, leading to suboptimal health outcomes, including an increased risk of fracture [46]. As seen above, adherence to treatment among patients with chronic conditions can be influenced by many factors, including the patient's beliefs, preferences, and satisfaction with the prescribed treatment. Therefore, it is important to bear in mind that, in osteoporosis, as in other chronic and silent diseases, such as hypertension, decision-making about treatment must be aligned to the patient's preferences, since chronic patients must follow lifelong treatment; for this reason, compliance with and adherence to medication is very important in these cases [46, 49].

Currently, the trend towards patient-centered medicine is characterized by a greater emphasis on the patient's experience rather than their illness, and a more active role for patients in decision-making. Hence, the clinician is increasingly responsible for finding out what patients want, to help them find the right information and support them in the decision-making process [50]. In this review we have seen that, generally speaking, patients feel they do not receive enough information to make a properly informed decision [29, 30]. In cases where patients' education on the different treatment options was done, this had a positive impact on their participation in decision-making about the management of the disease [29]. A good physician-patient relationship helps patients to share their beliefs and doubts about treatments with their physician and to accept the suggestions/recommendations of the latter [51, 52]. Different studies suggest that to maximize adherence, healthcare providers must understand patients' perceptions of medication, including their belief in the need for treatment and concerns about the adverse effects it may cause [47, 48, 53].

The decision support process typically involves a combination of consultation, counseling, and decision support tools, providing information on options and outcomes, and clarifying each patient's fears [29]. Different studies have shown that decision-making tools increase patients' knowledge about the options available for managing osteoporosis and help them clarify their own preferences [54, 55]. As has been shown in the reviewed studies, discrete choice questionnaires are very useful to determine patients' preferences and help establish



appropriate treatment based on their priorities. Given the high degree of heterogeneity observed in relation to the importance given by patients to each attribute [16], it would be very useful to include tools to help shared decision-making in medical consultations that allow identifying patient preferences.

### *Limitations*

This review has a number of limitations, some of them typical of systematic reviews, such as publication bias. Such bias is due to the fact that many scientific works, especially those with “negative” results (against the hypothesis of the study or what is commonly established) either do not get published or are published in bibliographic sources of less importance than those used. Another limitation is the restriction to papers published in Spanish or English, leading studies with relevant results published in another language to being overlooked.

Despite these limitations, the systematic review is the ideal tool to identify the best available evidence on a topic of interest since, during its development, critical and objective reading of the works included is carried out, at the same time assessing the methodological quality of the selected publications and correctly interpreting the results.

### **3.3.6. Conclusions**

In all the studies that included the efficacy attribute in the analysis, patients awarded it the greatest importance. In all the preference studies included in the review, patients preferred less frequent doses of medication (biannual or monthly) to weekly or daily dosages. GI AEs, meanwhile, may predispose patients to early discontinuation of treatment and, in turn, such AEs are associated with lower HRQoL and satisfaction with treatment. Furthermore, patients were willing to pay a personal contribution for their preferred results (WTP).

Differences in preferences were found between patients, underscoring the importance of considering the preferences of individual patients in clinical decision-making. Aligning treatment with patients’ preferences can improve persistence with and adherence to the medication, both of which are of particular importance in the treatment of a chronic condition that requires long-term treatment. Furthermore, it is important to identify the patient’s doubts and concerns with the treatment. Understanding and addressing such

factors early in therapy can subsequently improve adherence and ultimately achieve treatment goals in fracture reduction.

### 3.3.7. Summary points

- Of 710 citations, only 19 eligible articles referred to preferences for osteoporosis treatments, relevant aspects in decision-making or satisfaction with treatment.
- Most of the studies included focus on evaluating the importance that patients attached to the mode and frequency of treatment administration (n = 15, 94%), the associated AEs (n = 10, 62.5%) and/or treatment efficacy (n = 7, 44%).
- In all the studies that analyzed the efficacy attribute, patients awarded it the greatest importance.
- In all the preference studies included in the review, patients preferred less frequent doses of medication (biannual or monthly) to weekly or daily dosages.
- GI AEs are associated with lower HRQoL and less satisfaction with treatment.
- Patients were willing to pay a personal contribution for their preferred results.
- A good physician-patient relationship helps patients to share their beliefs and doubts about treatments with physicians and to accept the suggestions/recommendations of the latter, thus improving persistence with and adherence to medication.
- Given the high degree of heterogeneity observed in relation to the importance given by patients to each attribute, it would be very useful to include tools to help shared decision-making in medical consultations that allow identifying patient preferences.

### 3.3.8. References

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94(6), 646-650 (1993).
2. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843 1-129 (1994).
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8 136 (2013).

4. Giner V, Gallo F, León F, Mas X, Medina M, Nieto E, et al. Osteoporosis. Manejo: Prevención, diagnóstico y tratamiento. 2014. 98 p.
5. Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32(5), 739-757 (2018).
6. Kim SC, Kim M-S, Sanfélix-Gimeno G *et al.* Use of Osteoporosis Medications after Hospitalization for Hip Fracture: A Cross-national Study. *The American Journal of Medicine* 128(5), 519-526.e511 (2015).
7. Lems WF, Dreinhofer KE, Bischoff-Ferrari H *et al.* EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis* 76(5), 802-810 (2017).
8. Vidal M, Thibodaux RJ, Neira LFV, Messina OD. Osteoporosis: a clinical and pharmacological update. *Clin Rheumatol* 38(2), 385-395 (2019).
9. Sacristan JA. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Med Inform Decis Mak* 13 6 (2013).  
**\*Provides background for patient-centered medicine.**
10. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making--pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 366(9), 780-781 (2012).
11. Lewiecki EM. Risk communication and shared decision making in the care of patients with osteoporosis. *J Clin Densitom* 13(4), 335-345 (2010).
12. Alami S, Hervouet L, Poiraudeau S, Briot K, Roux C. Barriers to Effective Postmenopausal Osteoporosis Treatment: A Qualitative Study of Patients' and Practitioners' Views. *PLoS One* 11(6), e0158365 (2016).
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339 b2535 (2009).
14. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011. .
15. Fobelo Lozano MJ, Sanchez-Fidalgo S. Adherence and preference of intravenous zoledronic acid for osteoporosis versus other bisphosphonates. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 26(1), 4-9 (2019).  
**\*\*Reviews preferences and satisfaction with once-yearly intravenous zoledronic acid treatment versus another bisphosphonate.**
16. Hiligsmann M, Dellaert BG, Dirksen CD *et al.* Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete-choice experiment. *Arthritis Res Ther* 16(1), R36 (2014).
17. Hiligsmann M, Dellaert BG, Dirksen CD *et al.* Patients' preferences for anti-osteoporosis drug treatment: a cross-European discrete choice experiment. *Rheumatology (Oxford)* 56(7), 1167-1176 (2017).  
**\*\*This discrete choice experiment estimates and compare the preferences of patients with osteoporosis by the attributes of the treatments in eight European countries.**
18. Kendler DL, Bessette L, Hill CD *et al.* Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporosis international* 21(5), 837-846 (2010).  
**\*\*Study that assesses the preference and satisfaction of patients with osteoporosis treated with denosumab and alendronate.**

19. Kastelan D, Lozo P, Stamenkovic D *et al.* Preference for weekly and monthly bisphosphonates among patients with postmenopausal osteoporosis: results from the Croatian PROMO Study. *Clin Rheumatol* 28(3), 321-326 (2009).  
**\*\*Compares weekly vs. monthly administration regimens.**
20. Payer J, Cierny D, Killinger Z, Sulkova I, Behuliak M, Celec P. Preferences of patients with post-menopausal osteoporosis treated with bisphosphonates--the VIVA II study. *J Int Med Res* 37(4), 1225-1229 (2009).
21. Bonnicksen SL, Silverman S, Tanner SB *et al.* Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate. *J Womens Health (Larchmt)* 18(7), 935-943 (2009).
22. Oral A, Lorenc R. Compliance, persistence, and preference outcomes of postmenopausal osteoporotic women receiving a flexible or fixed regimen of daily risedronate: a multicenter, prospective, parallel group study. *Acta orthopaedica ET traumatologica turcica* 49(1), 67-74 (2015).
23. Neuner JM, Schapira MM. Patient perceptions of osteoporosis treatment thresholds. *J Rheumatol* 41(3), 516-522 (2014).
24. Silverman S, Calderon A, Kaw K *et al.* Patient weighting of osteoporosis medication attributes across racial and ethnic groups: a study of osteoporosis medication preferences using conjoint analysis. *Osteoporos Int* 24(7), 2067-2077 (2013).
25. Hilgsmann M, Van Durme C, Geusens P *et al.* Nominal group technique to select attributes for discrete choice experiments: an example for drug treatment choice in osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 7 133-139 (2013).  
**\*\*This study shows the most important attributes for patients in osteoporosis treatment in order from 1 to 12.**
26. De Bekker-Grob EW, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Koes BW, Steyerberg EW. Preferences of GPs and patients for preventive osteoporosis drug treatment: a discrete-choice experiment. *Pharmacoeconomics* 27(3), 211-219 (2009).
27. Darba J, Restovic G, Kaskens L *et al.* Patient preferences for osteoporosis in Spain: a discrete choice experiment. *Osteoporos Int* 22(6), 1947-1954 (2011).
28. Vlak T, Kastelan D, Lozo P *et al.* Monthly or weekly bisphosphonate? Evaluation of satisfaction in patients with postmenopausal osteoporosis using OPSAT-Q questionnaire during the BOOSTER study in Croatia. *Clin Rheumatol* 30(12), 1549-1554 (2011).
29. Jensen AL, Wind G, Langdahl BL, Lomborg K. The Impact of Multifaceted Osteoporosis Group Education on Patients' Decision-Making regarding Treatment Options and Lifestyle Changes. *J Osteoporos* 2018 9703602 (2018).
30. Jakobsen PR, Hermann AP, Sondergaard J, Wiil UK, Dixon RF, Clemensen J. Left in limbo - Experiences and needs among postmenopausal women newly diagnosed with osteoporosis without preceding osteoporotic fractures: A qualitative study. *Post Reprod Health* 24(1), 26-33 (2018).
31. Sale JE, Gignac MA, Hawker G *et al.* Decision to take osteoporosis medication in patients who have had a fracture and are 'high' risk for future fracture: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord* 12 92 (2011).
32. Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr Med Res Opin* 22(12), 2383-2391 (2006).

33. Keen R, Jodar E, Iolascon G *et al.* European women's preference for osteoporosis treatment: influence of clinical effectiveness and dosing frequency. *Curr Med Res Opin* 22(12), 2375-2381 (2006).
34. Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep* 10(2), 118-122 (2008).
35. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The Impact of Monitoring on Adherence and Persistence with Antiresorptive Treatment for Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(3), 1117-1123 (2004).
36. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin* 27(11), 2175-2183 (2011).
37. Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ* 12(3), 219-230 (2011).
38. Jendle J, Torffvit O, Ridderstrale M, Lammert M, Ericsson A, Bogelund M. Willingness to pay for health improvements associated with anti-diabetes treatments for people with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 26(4), 917-923 (2010).
39. Fifer S, Rose J, Hamrosi KK, Swain D. Valuing injection frequency and other attributes of type 2 diabetes treatments in Australia: a discrete choice experiment. *BMC Health Serv Res* 18(1), 675 (2018).
40. Rydén A, Chen S, Flood E, Romero B, Grandy S. Discrete Choice Experiment Attribute Selection Using a Multinational Interview Study: Treatment Features Important to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research* 10(4), 475-487 (2017).
41. Goldshtein I, Rouach V, Shamir-Stein N, Yu J, Chodick G. Role of Side Effects, Physician Involvement, and Patient Perception in Non-Adherence with Oral Bisphosphonates. *Adv Ther* 33(8), 1374-1384 (2016).
42. Hamilton B, Mccoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 14(3), 259-262 (2003).
43. Turbí C, Herrero-Beaumont G, Cebes J *et al.* Compliance and Satisfaction with Raloxifene Versus Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Clinical Practice: An Open-Label, Prospective, Nonrandomized, Observational Study. *Clinical Therapeutics* 26(2), (2004).
44. Modi A, Sen S, Adachi JD *et al.* Gastrointestinal symptoms and association with medication use patterns, adherence, treatment satisfaction, quality of life, and resource use in osteoporosis: baseline results of the MUSIC-OS study. *Osteoporos Int* 27(3), 1227-1238 (2016).
45. Woo C, Gao G, Wade S, Hochberg MC. Gastrointestinal side effects in postmenopausal women using osteoporosis therapy: 1-year findings in the POSSIBLE US study. *Curr Med Res Opin* 26(4), 1003-1009 (2010).
46. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET *et al.* Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis international* 23(1), 317-326 (2012).

47. Bridges JF, Hauber AB, Marshall D *et al.* Conjoint analysis applications in health--a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health* 14(4), 403-413 (2011).
48. Hall SF, Edmonds SW, Lou Y *et al.* Patient-reported reasons for nonadherence to recommended osteoporosis pharmacotherapy. *Journal of the american pharmacists association : japha* 57(4), 503-509 (2017).
49. Montgomery AA, Harding J, Fahey T. Shared decision making in hypertension: the impact of patient preferences on treatment choice. *Fam Pract* 18(3), 309-313 (2001).
50. Krahn M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. *JAMA* 300(4), 436-438 (2008).
51. Iversen MD, Vora RR, Servi A, Solomon DH. Factors affecting adherence to osteoporosis medications: a focus group approach examining viewpoints of patients and providers. *J Geriatr Phys Ther* 34(2), 72-81 (2011).
52. Kendler D, Lillestol MJ, Moffett AH *et al.* Influence of patient perceptions and preferences about osteoporosis medication on adherence in the denosumab adherence, preference, and satisfaction (DAPS) study. *Menopause*. 19(12), 1390 (2012).
53. Kendler DL, Macarios D, Lillestol MJ *et al.* Influence of patient perceptions and preferences for osteoporosis medication on adherence behavior in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction study. *Menopause (new york, N.Y.)* 21(1), 25-32 (2014).
54. Cranney A, O'connor AM, Jacobsen MJ *et al.* Development and pilot testing of a decision aid for postmenopausal women with osteoporosis. *Patient Educ Couns* 47(3), 245-255 (2002).
55. Montori VM, Shah ND, Pencille LJ *et al.* Use of a decision aid to improve treatment decisions in osteoporosis: the osteoporosis choice randomized trial. *Am J Med* 124(6), 549-556 (2011).
56. Mazor KM, Velten S, Andrade SE, Yood RA. Older women's views about prescription osteoporosis medication: a cross-sectional, qualitative study. *Drugs Aging* 27(12), 999-1008 (2010).
57. Barrett-Connor E, Wade SW, Do TP *et al.* Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications: 12-month results from POSSIBLE US. *Osteoporos Int* 23(2), 733-741 (2012).
58. Beard MK. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: combining optimal fracture risk reduction with patient preference. *Curr Med Res Opin* 28(1), 141-147 (2012).
59. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence. *Int J Womens Health* 7 833-839 (2015).
60. Carmona R, Adachi R. Treatment of postmenopausal osteoporosis, patient perspectives - focus on once yearly zoledronic acid. *Patient Prefer Adherence* 3 189-193 (2009).
61. Copher R, Buzinec P, Zarotsky V, Kazis L, Iqbal SU, Macarios D. Physician perception of patient adherence compared to patient adherence of osteoporosis medications from pharmacy claims. *Curr Med Res Opin* 26(4), 777-785 (2010).
62. De Bekker-Grob EW, Chorus CG. Random regret-based discrete-choice modelling: an application to healthcare. *Pharmacoeconomics* 31(7), 623-634 (2013).

63. Den Uyl D, Geusens PP, Van Berkum FN, Houben HH, Jebbink MC, Lems WF. Patient preference and acceptability of calcium plus vitamin D3 supplementation: a randomised, open, cross-over trial. *Clinical rheumatology* 29(5), 465-472 (2010).
64. Dore RK, Feldman RG, Taylor KA, See K, Dalsky GP, Warner MR. Patient experience with a new teriparatide delivery device. *Curr Med Res Opin* 25(10), 2413-2422 (2009).
65. Edmonds S, Lou Y, Cram P, Permanente K, Saag K, Wolinsky F. Reasons for patient non-adherence to recommended osteoporosis pharmacotherapy. *Journal of bone and mineral research* 30 (2015).
66. Eliasaf A, Amitai A, Maram Edry M, Yosselson Superstine S, Rotman Pikielny P. Compliance, Persistence, and Preferences Regarding Osteoporosis Treatment During Active Therapy or Drug Holiday. *J Clin Pharmacol* 56(11), 1416-1422 (2016).
67. Hadji P, Gamerding D, Spieler W *et al.* Rapid onset and sustained efficacy (ROSE) study of zoledronic acid vs alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: quality of life (QOL), compliance and therapy preference. *Journal of bone and mineral research* 25 S336- (2010).
68. Hiligsmann M, Bours SP, Boonen A. A Review of Patient Preferences for Osteoporosis Drug Treatment. *Curr Rheumatol Rep* 17(9), 61 (2015).
69. Huas D, Debiais F, Blotman F *et al.* Compliance and treatment satisfaction of post menopausal women treated for osteoporosis. Compliance with osteoporosis treatment. *BMC Womens Health* 10 26 (2010).
70. Kendler DL, Mcclung MR, Freemantle N *et al.* Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 22(6), 1725-1735 (2011).
71. Laba TL. Using Discrete Choice Experiment to elicit patient preferences for osteoporosis drug treatments: where to from here? *Arthritis Res Ther* 16(2), 106 (2014).
72. Leblanc A, Wang AT, Wyatt K *et al.* Encounter Decision Aid vs. Clinical Decision Support or Usual Care to Support Patient-Centered Treatment Decisions in Osteoporosis: the Osteoporosis Choice Randomized Trial II. *Plos one* 10(5), e0128063 (2015).
73. Lindsay BR, Olufade T, Bauer J, Babrowicz J, Hahn R. Patient-reported barriers to osteoporosis therapy. *Arch Osteoporos* 11 19 (2016).
74. Neuner J, Schapira MM, Smallwood AJ. Randomized controlled trial of a decision aid with tailored fracture risk tool delivered via a patient portal. *Journal of general internal medicine* 30 S243- (2015).
75. Ryzner KL, Burkiewicz JS, Griffin BL, Komperda KE. Survey of bisphosphonate regimen preferences in an urban community health center. *Consult Pharm* 25(10), 671-675 (2010).
76. Stewart KD, Johnston JA, Matza LS *et al.* Preference for pharmaceutical formulation and treatment process attributes. *Patient Prefer Adherence* 10 1385-1399 (2016).
77. Thomasius F, Keung Nip T, Ivan P. Phase IV randomized preference study in patients eligible for calcium and vitamin D supplementation. *Current medical research and opinion* 32(10), 1623-1631 (2016).
78. Watts NB, Manson JE. Osteoporosis and Fracture Risk Evaluation and Management: Shared Decision Making in Clinical Practice. *Jama* 317(3), 253-254 (2017).

## 4. DISCUSIÓN GENERAL

### 4.1. *Discusión del CONCRETO: puntos críticos en la atención del paciente con OP*

La actualización del conocimiento de los diferentes aspectos de la osteoporosis posmenopáusica es una necesidad que continúa vigente dada su alta prevalencia, complicaciones y gasto social y sanitario asociado. La información publicada del estudio CONCRETO constituyó un punto de partida excepcional acerca del manejo de la paciente con OPM en nuestro país. De las conclusiones del estudio obtuvimos una visión bastante certera de la situación en el momento del estudio hace cuatro años, así como de las perspectivas ideales de futuro y de la posibilidad de que esas medidas llegaran a implementarse en nuestro Sistema de Salud.

- ❑ Necesidad de desarrollar protocolos de manejo clínico de los pacientes con OP, que incluyan los criterios claros de derivación entre las diferentes especialidades con responsabilidad sobre las decisiones.
- ❑ Establecer equipos o unidades multidisciplinares para prevención de fracturas, en dónde se definan los especialistas involucrados en cada momento según el perfil de riesgo del paciente. Se identificó como absolutamente necesario asegurar la continuidad asistencial del paciente, estableciendo pautas para la comunicación entre la atención especializada y la atención primaria.
- ❑ Necesidad de establecer objetivos de tratamiento según el perfil de riesgo del paciente, basado en el riesgo de desarrollar una fractura osteoporótica.
- ❑ Necesidad de consensuar el uso de instrumentos de valoración del riesgo de fractura osteoporótica, tales como escalas o cuestionarios que sean fáciles de manejar por todos los profesionales implicados en la enfermedad.

Aunque la mayoría de las Comunidades Autónomas incluyen en sus Planes de Salud, objetivos más o menos comunes relacionados con la disminución de fracturas,



especialmente la reducción de la fractura de cadera ligada a otros objetivos sobre envejecimiento saludable, la manera de llegar a esos objetivos no está en absoluto clara. Las principales **guías clínicas sobre el manejo de la osteoporosis** recomiendan estudiar y tratar a estos pacientes lo antes posible (45) (111) (112) (44). En este sentido, hay experiencias publicadas que demuestran la efectividad y la eficiencia de implementar programas de detección y gestión de pacientes con fractura osteoporótica (28, 29). El reconocimiento apropiado y el tratamiento de los pacientes con fractura por fragilidad reduce el riesgo de posteriores fracturas y, consecuentemente reduce la morbilidad y la mortalidad (29) (30) (31). No obstante, en nuestro estudio se recogió que sólo se seguían protocolos de actuación en pacientes que ingresaban en el hospital con una fractura de cadera y que, en la mayoría de los casos, no había protocolos de interconsulta y derivación durante el ingreso de pacientes con fractura en cualquier otra localización. La fractura de cadera es la peor de las consecuencias de la enfermedad: tras la fractura, el 40% de los pacientes no puede caminar de forma independiente, el 80% no puede realizar actividades básicas como ir de compras de forma independiente y el 10-20% necesita atención permanente por lo que son ingresados en residencias de ancianos (113).

La necesidad de establecer protocolos de actuación y de interconsulta y derivación del paciente con OP está claramente relacionado con la **necesidad de crear unidades o equipos multidisciplinares** en el manejo del paciente con fractura ya que son necesarios acuerdos entre los diversos especialistas implicados para establecer vías coordinadas de atención. Este punto extraído de las conclusiones de nuestro estudio ha sido uno de los focos de interés clínico más debatidos en la comunidad científica en los últimos años y ha resultado tan importante como el estudio CONCRETO evidenció hace cuatro años.

Los pacientes que experimentan una primera fractura por fragilidad tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir fracturas posteriores (114), de manera que las mujeres que experimentan una fractura después de la menopausia tienen aproximadamente el doble de riesgo de sufrir fracturas posteriores en comparación con pacientes similares sin fractura (115). Además, los tratamientos para la osteoporosis son más rentables cuando se prescriben en adultos mayores con fractura previa (114). Los expertos participantes en nuestro estudio estuvieron totalmente alineados con el posicionamiento publicado por el Grupo de Trabajo sobre Fracturas del Comité Asesor de la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) sobre la creación de unidades de coordinación para la prevención secundaria en pacientes con fracturas por fragilidad. La IOF definía las Unidades de Coordinación de Fracturas o *Fracture Liason Services* (FLS) en inglés, como programas para la

prevención secundaria de fracturas, que sistemáticamente identifican pacientes con fracturas por fragilidad, hacen una valoración integral del paciente y tratan la osteoporosis subyacente origen de la fractura según corresponda (116) y que están resultando coste-efectivas a la hora de reducir la brecha de tratamiento en los pacientes con OP, la tasa de refractura y la mortalidad de estos pacientes (117) (118).

En una FLS encontramos un equipo compuesto por médicos de diferentes especialidades y enfermer@s. En nuestro estudio, los expertos identificaron al traumatólogo como uno de los especialistas imprescindibles para el manejo del paciente con fractura, especialmente cuando se requiere de cirugía. También se identificó la necesidad de que un especialista clínico formara parte del equipo de coordinación: reumatólogo, internista o geriatra, sobre todo en fracturas de cadera u otras que ocurran en pacientes más mayores. Un/a enfermer@ de coordinación actúa como enlace entre el paciente, el equipo hospitalario y el médico de atención primaria, para asegurar la continuidad de la atención sanitaria.

Cada FLS identifica pacientes con fractura por fragilidad a través de diferentes vías: la vía más utilizada para ello son los pacientes que ingresan por las urgencias hospitalarias, y otras menos frecuentes son los servicios de ortogeriatría, de reumatología o por derivación desde atención primaria (119). Si la **comunicación entre la unidad de coordinación en el hospital y la atención primaria de referencia** está bien establecida, los médicos de atención primaria constituyen el mejor pilar para gestionar al paciente con OP a largo plazo (120). Los resultados de nuestro trabajo mostraron claramente que esa era una de las áreas más importantes de desarrollo a la hora de mejorar la atención sanitaria del paciente con OP.

Resulta esencial motivar al médico de atención primaria de manera que se sienta más involucrado en el manejo del paciente con OP, identificando pacientes con riesgo alto de tener nuevas fracturas osteoporóticas. Las recomendaciones internacionales sobre prevención secundaria de fracturas abogan por el establecimiento de **nuevos procesos asistenciales para el manejo a largo plazo del paciente con fractura** (108) (111) (112) (114) (115). En aquellos sistemas sanitarios con una atención primaria bien establecida, los médicos de familia deben estar involucrados en el desarrollo de procesos de atención post-fractura que ellos mismos implementarán (108).

En el escenario actual español, una vez se ha solucionado el episodio de fractura en el hospital, no está claro quién es el responsable del seguimiento y la atención continuada del paciente fracturado (121). Los modelos existentes de prevención secundaria de fractura

proviene principalmente de países anglosajones y deberían adaptarse al entorno específico de nuestro sistema de salud (111) (122) (123). El estudio CONCRETO ya remarcó la necesidad de trabajar el marco de colaboración entre la atención secundaria y la primaria a la hora de prevenir fracturas. Desde la publicación del estudio hace cuatro años, ha ido aumentando la creación de unidades de coordinación de fracturas según el programa *Capture the Fracture* lanzado por la IOF en 2012 (120) y reactivado recientemente con el objetivo de reducir la incidencia de la fractura de cadera y de vértebra causadas por osteoporosis en un 25% en el 2025 (124)

En línea con esa necesidad identificada, un reciente trabajo de Naranjo et al (125) describe la situación actual sobre la prevención secundaria de fracturas y propone un nuevo marco de actuación entre hospital y atención primaria. Numerosos centros hospitalarios en nuestro país están creando activamente unidades de coordinación de fracturas que presentan patrones comunes: una composición multidisciplinar, el tipo de fracturas tratadas y la forma en que identifican a los pacientes con fractura. No obstante, otras variables difieren significativamente entre los centros, de manera que no encontramos patrones comunes: el protocolo de evaluación del paciente, estrategias de intervención y la frecuencia y seguimiento del paciente tras el alta hospitalaria. Además, en casi todas las FLS se identifican oportunidades de mejora en la relación entre hospital y atención primaria (116).

Nuestro trabajo mostró un alto nivel de consenso en la necesidad de crear nuevos procesos asistenciales para el enfermo con OP y fractura y definir indicadores de calidad del proceso. Naranjo et al proponen focalizar los esfuerzos en cuatro áreas principales:

1. Establecer canales de comunicación entre FLS y Atención Primaria realmente efectivos.
2. Acordar el contenido mínimo e indispensable del informe clínico de la FLS dirigido al médico de atención primaria.
3. Monitorización de la adherencia al tratamiento prescrito en la FLS a los 3 meses de la visita en la FLS.
4. Asegurar el seguimiento por la atención primaria de referencia.

Además, los autores proponen también unos indicadores clave para medir el nivel de rendimiento del proceso, una de las necesidades identificadas también en nuestro estudio CONCRETO: número de contactos entre la FLS y la AP, incluyendo los protocolos de consenso, la confirmación de que la AP ha recibido el informe de la FLS, establecimiento de

cita entre AP y coordinador/a de la FLS después de recibir el informe y por último, el número de sesiones de formación en el centro de atención primaria de referencia de la FLS.

## 4.2. Necesidad de Guías de Práctica Clínica y Terapéuticas

### 4.2.1. Recomendaciones terapéuticas y nueva clasificación del paciente osteoporótico según el riesgo de fractura

Además de la necesidad de crear equipos multidisciplinares para asegurar la continuidad del paciente con OPM en el sistema sanitario, el estudio CONCRETO puso de manifiesto la falta de un protocolo único y consensuado de tratamiento sobre el paciente con osteoporosis. Hemos comentado ya la poca homogeneidad de los diferentes sistemas sanitarios a la hora de establecer vías de actuación que incluyan criterios claros de responsabilidad y derivación entre profesionales sanitarios, así como criterios y recursos para el diagnóstico y el establecimiento de un tratamiento adecuado en cada caso.

La implicación de equipos multidisciplinares en el manejo del paciente con OP presenta muchas ventajas (que hemos desarrollado en el punto anterior), pero también presenta numerosos inconvenientes. Quizás uno de las más relevantes es que no existe una única especialidad responsable del paciente, por lo que cualquier protocolo o guía de actuación deberá ser consensuada por el grupo de profesionales que vaya a aplicarla en la práctica clínica diaria (126). Existen Sociedades Médicas internacionales y nacionales que agrupan profesionales con un foco de interés claro en el campo del metabolismo óseo. A nivel internacional destacan por su relevancia e influencia la **American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)**, la **European Calcified Tissue Society (ECTS)** y la **European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)** que tiene acuerdos de colaboración con la **International Osteoporosis Foundation (IOF)**.

En España la **Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)** es la que mejor representa el concepto de organización médica multidisciplinar con un foco común. Los diferentes especialistas asociados a la SEIOMM (532 socios actualmente)(130), podrían extrapolarse a las diferentes especialidades médicas que actualmente tienen algún tipo de responsabilidad sobre el paciente con osteoporosis en nuestro Sistema Sanitario. Nuevamente reumatólogos, traumatólogos, geriatras y médicos de atención primaria son los que presentan una mayor implicación.

Los resultados del estudio CONCRETO inciden en la necesidad de disponer de un protocolo de actuación consensuado por las diferentes especialidades, que se adapte al sistema sanitario del país. En el manejo del paciente con OP existen numerosas excepciones, pero sí podemos identificar unas guías principales que provienen de las principales sociedades científicas y que, todo y que no inciden en todos los puntos que se requieren, según los expertos del CONCRETO, sí coinciden en las principales recomendaciones.

SEIOMM y SER dan respuesta de forma similar a la pregunta de **¿cuándo tratar a una paciente con osteoporosis?**

La SEIOMM considera que deben ser tratadas las siguientes pacientes (45):

1. Aquéllas que padecen una osteoporosis postmenopáusica, hayan sido diagnosticadas por criterios clínicos (padecimiento de una fractura por fragilidad) o por criterios densitométricos (DMO T-score  $\leq -2,5$  DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total).
2. Aquéllas que no cumpliendo los referidos criterios de osteoporosis (osteopenia o masa ósea baja), presentan un riesgo de sufrir fractura que justifica tanto el coste del tratamiento como el riesgo de padecimiento de efectos adversos que éste conlleva. En concreto, cabe mencionar dos situaciones:
  - Utilización de corticoides.
  - Asociación de valores densitométricos superiores al umbral de osteoporosis, pero próximos a él (por ejemplo, T-score  $> -2,5$  DE) con la presencia de otro u otros factores de riesgo que actúan independientemente de la masa ósea (edad, índice masa corporal inferior a 19, antecedente familiar de fractura, artritis reumatoide,

asociación de tabaquismo y alcoholismo severos, diabetes). Si los factores de riesgo actúan a través de su efecto sobre la masa ósea, no deben ser tenidos en cuenta a estos efectos, dado que quedan recogidos en el valor de T.

La SER recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en las siguientes situaciones (111):

1. Fractura por fragilidad de vértebra o cadera en pacientes > 50 años.
2. Otras fracturas por fragilidad en pacientes > 50 años y baja masa ósea (T-score < -1 DE).
3. OP definida por T-score  $\leq -2,5$  DE en columna, cuello de fémur o cadera total, valorando siempre la edad, las cifras de DMO y otros factores de riesgo.
4. Pacientes con riesgo elevado de fractura de cadera según FRAX® con DMO  $\geq 3\%$ .
5. Varones en tratamiento de privación androgénica y T-score  $\leq -2,5$  DE.
6. Mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa y T-score  $\leq -2$  o con un T-score < -1,5 DE y un factor de riesgo adicional, o bien con  $\geq 2$  factores de riesgo sin DMO.
7. Pacientes en tratamiento con glucocorticoides y:
  - a. dosis inicial  $\geq 30$  mg/día de prednisona;
  - b. mujeres posmenopáusicas y varones > 50 años con dosis  $\geq 5$  mg/día y fractura previa por fragilidad o T-score  $\leq -1,5$  DE o riesgo elevado de fractura: FRAX® para cadera  $\geq 3\%$  o para fractura principal  $\geq 10\%$  sin DMO o  $\geq 7,5\%$  con DMO.

Vemos pues, que existe un grado importante de homogeneidad en los criterios que establecen cuándo iniciar un tratamiento para la osteoporosis entre los principales grupos de expertos de España representados en las sociedades científicas. No obstante, en foros científicos internacionales se viene discutiendo otro concepto que se ha plasmado ya en actualizaciones publicadas en los últimos meses por Sociedades Científicas como la **ESCEO/IOF** (133) o la **Endocrine Society** (112), sociedad internacional que engloba endocrinólogos de todos los países. **Se trata de una nueva clasificación de las pacientes con osteoporosis posmenopáusica según el nivel de riesgo de fractura que presentan y la**

**recomendación de una determinada intervención terapéutica basado en ese riesgo.** La justificación de la nueva guía o algoritmo se basa en publicaciones recientes en la comunidad científica que impactan significativamente en la estrategia de manejo de la paciente con OP. El cambio más importante sería el reconocimiento generalizado de que el riesgo de una nueva fractura osteoporótica es particularmente alto justo después de una primera fractura y disminuye progresivamente con el tiempo (134) (135). Este “riesgo de fractura muy alto” en el periodo inmediatamente posterior (a menudo denominada "riesgo inminente" debido a la asociación temporal) sugiere que el tratamiento preventivo administrado tan pronto como sea posible después de la fractura evitaría un mayor número de nuevas fracturas y reduciría la morbilidad, en comparación con el tratamiento administrado más tarde (135). Esta nueva evidencia proporciona la justificación para una intervención temprana, de inmediato después de una fractura centinela y se ha documentado que necesitaría tratamiento con agentes que tengan un efecto más rápido y mayor en la reducción de fracturas. (44) (135).

**La categorización de los pacientes según el riesgo de fracturas ya fue identificada en nuestro estudio CONCRETO como una de las necesidades no cubiertas que requería un rápido abordaje.** Las clasificaciones según el riesgo se basan en la mayoría de los casos en la herramienta FRAX, que ofrece el riesgo absoluto de fractura de cadera o fractura mayor, en los próximos 10 años, aunque cuando existen dudas se introduce el valor de la DEXA (valoración del riesgo relativo de fractura comparado con una población sana).

En base a lo anterior, las pacientes pueden ser categorizadas en bajo riesgo de fractura, alto riesgo de fractura o muy alto riesgo de fractura. La novedad reside en este último grupo de pacientes, que se definen como aquellos que tienen una probabilidad de fractura que se encuentra por encima del umbral del nivel superior después de una evaluación FRAX. Los valores de DMO (por ejemplo, cuando no está disponible) no son imprescindibles en la valoración.

Esta nueva clasificación de las pacientes con OPM según el nivel de riesgo de tener una fractura puede conllevar nuevas estrategias de tratamiento asociadas. Las Recomendaciones de la SER ya incluían una revisión de la literatura en referencia a las publicaciones con tratamientos secuenciales, esto es, un fármaco osteoformador (OF) seguido de un

antirresortivo (AR), un antirresortivo seguido de osteoformador o un antirresortivo seguido de un fármaco antirresortivo con otro mecanismo de acción (111). La secuencia formada por un fármaco OF seguido de un AR es la más eficaz en términos de ganancia de DMO y de reducción de fracturas (136). Teriparatida seguida de denosumab es más eficaz que teriparatida seguida de BF (137) (138) (139); romosozumab seguido de denosumab es más efectivo que romosozumab seguido de alendronato (140) (141).

Con la evidencia publicada, las sociedades científicas internacionales, especialmente la IOF/ESCEO recomienda una determinada secuencia de tratamiento según el perfil de paciente:

- En paciente con **muy alto riesgo** de fractura, se recomienda iniciar el tratamiento con un fármaco OF (12 meses romosozumab o 24 meses teriparatida), seguido de un AR (denosumab o BF). (111) (44).
- Para el resto de las pacientes, sobre todo las de **alto riesgo**, la primera opción sigue siendo los AR denosumab o BF, ya sean orales (alendronato, risedronato o ibandronato) o en administración endovenosa (zoledronato).
- En pacientes de **bajo riesgo** se puede considerar los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), sobre todo en pacientes más jóvenes. (45) (44) (111).

La necesidad de unos protocolos de actuación identificada en el CONCRETO ha sido un foco de interés para la comunidad científica en los últimos años, aunque todavía no se han resuelto temas tan importantes como cuál es el objetivo que perseguimos con el tratamiento de los pacientes con osteoporosis y durante cuánto tiempo hay que tratarlos.

#### 4.2.2. **Objetivo del tratamiento. Concepto de *Treat to target* (T2T)**

El grupo de expertos que participó en el estudio CONCRETO no era ajeno a la estrategia de tratamiento por la cual se preestablece un objetivo específico y a continuación se selecciona el tratamiento que tiene mayor probabilidad de alcanzar ese objetivo (T2T). Según lo establecido, se evalúa el progreso del paciente en base al objetivo definido, de forma regular



y sistemática, valorando también el cumplimiento del paciente con el tratamiento propuesto.

Los expertos identificaron la estrategia T2T en otras enfermedades como la diabetes (56), la hipertensión arterial (54), la hipercolesterolemia (55) o la artritis reumatoide (57), pero todos coincidieron en que no había tal estrategia consensuada y bien establecida en la osteoporosis, pero que sería extremadamente deseable y posible (95% de acuerdo entre los participantes en el estudio Delphi del T2T). **La ausencia de nuevas fracturas durante el tratamiento, así como alcanzar un valor específico de DMO surgieron como los objetivos terapéuticos que podrían establecerse con mayor probabilidad.**

Hubo consenso en que la DMO debía ser medida como riesgo absoluto; valores de T-score superiores a -2,5 en vértebra lumbar, cadera total o cuello femoral medidos con DEXA, se establecieron como el mejor objetivo terapéutico entre los especialistas españoles del estudio, y este resultado está en consonancia con el resultado de otros grupos de expertos internacionales. (62).

El nivel de riesgo de fractura que queremos conseguir al iniciar un tratamiento debería ser un objetivo terapéutico. El problema es que no hay acuerdo en la herramienta que pueda estimar el riesgo del paciente individual que está recibiendo ya un tratamiento. Existen estudios observacionales que muestran que FRAX no tendría una sensibilidad suficiente para valorar los cambios de DMO y de riesgo de fractura en pacientes ya en tratamiento, con la probabilidad de fractura aumentando debido al aumento de la edad del paciente durante el tratamiento (142) (143). Además, los cálculos del riesgo de fractura con FRAX no tienen en cuenta el tiempo en que ha ocurrido la fractura, lo que aumenta de forma significativa el riesgo de una nueva fractura. (59) (62). Otras herramientas además de FRAX han sido validadas para evaluar el riesgo de fractura, pero con algunas diferencias entre ellas, ninguna cumple los criterios para acabar siendo un instrumento útil en la práctica clínica.

La **selección del tratamiento que pueda llevar al objetivo marcado** debe tener en cuenta la edad del paciente, el estado de salud general, las comorbilidades, otras medicaciones, el riesgo de caídas y grado de fragilidad entre otras variables, además del riesgo de tener una fractura.

Tal como recogen Kanis (133) y otros autores, en pacientes con una fractura osteoporótica reciente, resulta crítico prevenir nuevas fracturas en los años próximos a la primera fractura, cuando el riesgo está sustancialmente elevado (135) (134). Dado que la determinación de la DMO se ha demostrado como un buen subrogado del riesgo de fractura en la mayoría de los tratamientos (144), debería definirse el nivel de DMO que queremos alcanzar en ese paciente para disminuir el riesgo de nueva fractura y la probabilidad de obtener el objetivo marcado con los diferentes fármacos. Cummings (62) establece que una probabilidad del 50% de alcanzar el objetivo en 3-5 años debería ser la correcta. El mismo grupo sugiere que si un tratamiento con BF orales presenta una baja probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico establecido, entonces se requerirá otro fármaco con un efecto mayor o una combinación de fármacos que lo consigan en el tiempo definido.

En nuestro estudio Delphi sobre el T2T, los expertos determinaron que sólo dos fármacos de los que existen hoy en el arsenal terapéutico español tenían capacidad para alcanzar los objetivos establecidos: denosumab y teriparatida. Igual que nuestros expertos participantes en el estudio, las sociedades científicas mantienen la discusión sobre la **duración óptima del tratamiento** teniendo en cuenta todas las opciones de medicamentos actuales. Existe alto grado de consenso en que una vez alcanzado el objetivo terapéutico el tratamiento debería pararse, al menos durante un cierto periodo de tiempo, dependiendo del fármaco empleado.

En nuestro país, SEIOMM y SER coinciden en que, dado que la OP es una enfermedad crónica que hoy por hoy no tiene curación, debemos aproximar la OP como una enfermedad que exige tratamiento indefinido, que no significa que la administración de fármacos deba ser necesariamente permanente ni que el fármaco administrado deba ser siempre el mismo durante toda la vida (43). González Macías, coordinador de las guías de SEIOMM y primer autor, introduce el término de “consecución de objetivos” (estrategia *treat to target*) a la hora de plantear la duración. Aunque reconocen que los objetivos a alcanzar en el tratamiento de la osteoporosis no están bien definidos (145), desde SEIOMM se propone considerar, en una paciente que no presente fracturas, un objetivo terapéutico de -2,5 T en cuello de fémur, de forma que, alcanzado este valor, el tratamiento pueda retirarse, lo que

coincide con el consenso alcanzado en nuestro estudio. Si existe una fractura previa, consideran dos posibilidades:

- a) Que la fractura se haya desarrollado recientemente (en los últimos 3-5 años, cuando probablemente la paciente ya estaba en tratamiento); en tal caso se debe continuar el tratamiento independientemente del valor de DMO;
- b) Que la fractura se haya desarrollado con anterioridad a los 3-5 últimos años (probablemente, antes de empezar el tratamiento); en este caso puede considerarse un objetivo densitométrico un poco más exigente que el señalado para cuando no existe fractura previa:  $-2,0 T$ .

La SER únicamente avala una estrategia por objetivos o T2T cuando hace referencia a denosumab (111): el objetivo vendría dado cuando se alcanzara un determinado valor de DMO, aunque no recomienda ninguno.

El tratamiento de la OP implica que el paciente va a recibir medicación durante años, si bien en algunos casos es posible realizar interrupciones. Las llamadas **“vacaciones terapéuticas”** son una estrategia de interrupción temporal del tratamiento con BF para reducir la aparición de efectos adversos, debido a que estos se acumulan en el tejido óseo y mantienen su efecto incluso años después de ser suspendidos (146). (147). (148). Este efecto residual no se observa con otros fármacos como SERMs, denosumab, teriparatida o romosozumab, por lo que cuando se decide discontinuar estos fármacos, la estrategia terapéutica debe considerar otras alternativas que mantengan el efecto adquirido anteriormente.

Nuestros expertos participantes en el Delphi destacaron también que la necesidad de plantearnos un tratamiento a largo plazo ha dado lugar a lo que se conoce como **“tratamiento secuencial”** o una estrategia secuencial de tratamiento.

La evidencia con tratamiento secuencial es muy limitada, y más aún si la variable analizada es la reducción de fracturas. El resultado de estudios con romosozumab y teriparatida (ACTIVEExtend, FRAME y ARCH) muestran que el tratamiento secuencial que empieza con un OF seguido de un AR (denosumab o alendronato) mantiene el riesgo de fractura bajo (156) (157) (158).

La teriparatida seguida de denosumab proporciona aumentos adicionales de DMO medidos en columna lumbar y en cadera. No obstante, denosumab seguido de teriparatida resulta en una pérdida de masa ósea al final del primer año de tratamiento. (159)

La secuencia con BFs primero (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), independientemente de la vía de administración oral o endovenosa, seguidos de denosumab produce mayores aumentos de DMO que el tratamiento continuado con BF. Según Lewiekie, esta secuencia debería considerarse en aquellos pacientes que tras 3-5 años de tratamiento con BF continúan con un riesgo de fractura alto. (160).

Varios estudios han demostrado que el tratamiento inicial con teriparatida o con romosozumab seguidos de un AR potente (denosumab o alendronato) es más efectivo en reducir el riesgo de fractura vertebral, fractura no vertebral y conseguir mayores aumentos de DMO, que continuar con el tratamiento en monoterapia. (161) (162)

A pesar de estas publicaciones, los expertos de nuestro Delphi sobre T2T al igual que la comunidad científica, coinciden en que el grado de evidencia de las diferentes opciones de tratamiento secuencial es limitada y que falta mucha información para poder tomar decisiones. Se necesitan estudios en los que se valore la probabilidad de alcanzar un objetivo definido, con varias estrategias secuenciales, se necesitan estudios que comparen las diferentes vías de tratamiento secuencial teniendo en cuenta el nivel de riesgo inicial del paciente al instaurar la mejor estrategia de tratamiento (paciente de riesgo muy alto, paciente con riesgo alto, paciente con bajo riesgo de fractura).

Instaurar una estrategia de tratamiento a largo plazo, con un objetivo terapéutico claro, que tenga en cuenta los beneficios de los diferentes fármacos, el coste del tratamiento y **las preferencias del paciente** es el paso siguiente en el tratamiento del paciente con OP.

### ***4.3. El rol del paciente en la estrategia de tratamiento***

La necesidad de tener en cuenta al paciente a la hora de tomar decisiones sobre su enfermedad se evidenció con un alto grado de consenso entre los profesionales del estudio

CONCRETO. El médico de atención primaria es el que mejor conoce al paciente, de manera que reivindica el papel del paciente en la gestión de su enfermedad y en la continuidad de la gestión asistencial. En muchas ocasiones parece que no se ha buscado la involucración del paciente en el seguimiento de su enfermedad, los médicos reconocen que han fallado en **educar al paciente** acerca de las peores consecuencias de la osteoporosis, fundamentalmente la pérdida de movilidad y de la independencia después de una fractura vertebral, así como el aumento de mortalidad después de una fractura de cadera. **En el estudio CONCRETO existe consenso en que debemos encontrar formas de garantizar que los pacientes que necesitan un tratamiento adecuado para la osteoporosis no solo reciban medicamentos eficaces, sino que también estén equipados con la información que necesitan para tomar una decisión informada sobre la toma de estos medicamentos.**

En la actualidad y como hemos visto hasta ahora, existen diferentes opciones terapéuticas para la OP, sin embargo, la adherencia a los diferentes tratamientos es en general subóptima. Este hecho es común a la mayoría de las enfermedades crónicas, pero en la OP existe evidencia que demuestra que un incremento en la persistencia al tratamiento se asocia a mayores reducciones en el riesgo de fractura en general y de fractura de cadera en particular. (163).

En un estudio retrospectivo que extraía datos de SIDIAP (base de datos que recoge información sobre historias clínicas electrónicas de más de 6 millones de individuos en Cataluña, aproximadamente el 80% de la población total), Reyes et al establecían la persistencia de los diferentes fármacos para la OP en menos del 50% al año de iniciado el tratamiento, excepto con denosumab (65,8%) y teriparatida (57,5%), bajando a menos del 50% con todos los fármacos al segundo año de tratamiento (denosumab: 45,4%; teriparatida: 18,8%; alendronato: 28,8%).

La adherencia al tratamiento entre los pacientes con condiciones crónicas puede estar influenciada por muchos factores, incluyendo las **creencias, preferencias y satisfacción** del paciente con el tratamiento prescrito. Por ello es importante tener en cuenta que, en osteoporosis, al igual que en otras enfermedades crónicas y silenciosas, como la hipertensión, la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir debe alinearse a las

preferencias del paciente, ya que, al tratarse de una enfermedad crónica, el paciente deberá seguir el tratamiento de por vida.

En nuestra revisión sistemática, encontramos de forma generalizada que atributos como una menor frecuencia de administración, fármacos más seguros y eficaces y de menor coste, son los preferidos por los pacientes, y esto determina en muchos casos, un mejor cumplimiento y adherencia a los tratamientos.

En la actualidad, la relación clínica está evolucionado hacia una medicina centrada en el paciente cuyo objetivo es **mejorar los resultados sanitarios de pacientes individuales, teniendo en cuenta sus preferencias, objetivos y valores, así como los recursos económicos disponibles** (164). Este modelo de atención hace hincapié en la importancia de que los profesionales y los pacientes trabajen en conjunto para la obtención de los mejores resultados clínicos posibles. (165) A diferencia del modelo biomédico tradicional, la medicina centrada en el paciente promueve la participación de los pacientes en la toma de decisiones clínicas, dando importancia a la personalización terapéutica, incorporando las preferencias de los pacientes en la elección del tratamiento, con el objetivo de mejorar estos resultados en la atención sanitaria.

Teniendo en cuenta que las percepciones de los pacientes y de los profesionales con respecto a varios aspectos de la patología y del tratamiento no siempre coinciden, estudiar y establecer la perspectiva de los pacientes acerca de cuáles son sus necesidades, preocupaciones, expectativas o preferencias sobre el manejo de su enfermedad y su tratamiento adquiere cada vez más relevancia.

En un estudio cualitativo de Alami (64) se identificaron cuáles eran las principales barreras en pacientes y médicos, para conseguir una mejor asistencia sanitaria de las pacientes con OP. No todas las mujeres asociaron la fractura a la osteoporosis y las que lo hicieron, la identificaban como una complicación que podía ocurrir al azar. La mayoría de las mujeres recibió recomendaciones sobre cómo mejorar su estilo de vida y su salud general por parte de su médico, pero ellas no lo conectaban con la OP. Esto unido al miedo a los efectos adversos de la medicación, la ausencia de resultados tangible y la visión de la OP como un “proceso natural asociado al envejecimiento” las disuadía en algunos casos de tomar los

tratamientos e incidía negativamente en el cumplimiento y la persistencia. Los médicos del estudio sí relacionaron las fracturas con la osteoporosis, pero la menopausia se percibía como la causa principal de la enfermedad. Sin embargo, algunos consideraban la fractura como un evento limitado en el tiempo, que ocurría en algunas pacientes sin mayores consecuencias, de manera que tenían una visión de la OP como una enfermedad benigna. La progresión de la OP se percibía como lenta e inevitable, de manera que la urgencia de diagnosticarla y tratarla es muy inferior a la de otras enfermedades crónicas. Por último, se identificó bajo conocimiento del arsenal terapéutico y de las diferentes posibilidades de mejorar el cumplimiento del paciente.

Una mayor comprensión, por un lado, del modo en el que los pacientes con osteoporosis establecen sus preferencias por los tratamientos y, por otro, de la percepción que tienen los pacientes acerca de su participación en la toma de decisiones, puede contribuir a optimizar el desarrollo de terapias futuras, así como una toma de decisiones más centrada en el paciente.

**El primer paso a la hora de considerar la toma de decisiones compartidas entre médico y paciente es determinar las preferencias de tratamiento del paciente y la satisfacción con el tratamiento.** En nuestra revisión hemos visto cierta heterogeneidad en los atributos que tienen mayor peso para los pacientes a la hora de tomar una decisión, pero existen unos atributos que aparecen en la mayoría de los resultados:

- Regímenes menos frecuentes
- Miedo a los efectos adversos, y específicamente a los fármacos que presentan efectos adversos gastrointestinales
- Prioridad sobre los fármacos más eficaces
- Prioridad sobre los fármacos de bajo coste

No hay ninguna duda de que las pacientes con OP otorgan un alto grado de importancia a la **frecuencia de administración del tratamiento**, y prefieren posologías más sencillas, que se administren con menos frecuencia. En concreto, la opción preferida por las pacientes es la inyección subcutánea semestral, mientras que la menos preferida son los comprimidos orales semanales (166) (167). Cuando se ha comparado la preferencia entre un régimen

mensual o uno semanal, la mayoría de las pacientes eligió el tratamiento mensual, por motivos como mejora del estilo de vida, comodidad, simplicidad/facilidad de seguir el tratamiento y necesidad de tomar menos pastillas. (168). Estos tratamientos con menor frecuencia de administración también se asocian con una mayor satisfacción por parte de los pacientes.

No obstante, en un estudio de Bekker-Grob de 2009 (169), que utiliza la metodología de elección discreta (*discrete-choice experiment* o DCE en sus siglas en inglés) para evaluar y comparar las preferencias de pacientes y médicos de familia por los tratamientos para prevenir la osteoporosis, se concluye que los médicos no prefieren una tableta mensual por encima de una semanal como pauta de administración, mientras los pacientes sí lo preferían.

Los hábitos y costumbres de las pacientes con OP posmenopáusica deben ser tenidos en cuenta a la hora de proponer el tratamiento: en general, los fármacos para prevenir fracturas se administran a pacientes con alto riesgo, que suelen ser pacientes mayores, con unos hábitos adquiridos que son difíciles de cambiar. La necesidad de tomar una pastilla al día en ayunas, manteniendo una posición erguida dado los efectos sobre la mucosa esofágica de los bifosfonatos, teniendo que esperar al menos 30 minutos antes de cualquier tipo de ingesta, hace difícil el cumplimiento terapéutico para muchas de las pacientes. La introducción de nuevos fármacos orales de administración semanal o mensual ha simplificado el proceso, aunque, según nuestra revisión, **los efectos adversos gastrointestinales de estos fármacos son los peor valorados** por las pacientes.

Diversos trabajos han evidenciado que la aparición de efectos secundarios gastrointestinales son uno de los principales motivos de discontinuación del tratamiento (170) (171). Concretamente, en el estudio POSSIBLE-US (172), las mujeres con síntomas gastrointestinales al inicio del estudio tuvieron un 39% más de probabilidades de discontinuar la medicación dentro de los 6 meses posteriores que aquellas que no los padecían. Además, también se observó en estas pacientes una menor CVRS y menor satisfacción con el tratamiento (160). En el estudio de Hamilton et al. (173), el 76% de las discontinuaciones de risendronato debidas a los EA (19%), se debieron a los efectos gastrointestinales. En otro estudio en el que se evaluaron los EA del raloxifeno y



alendronato, los EA más comunes que causaron discontinuación también fueron los desórdenes gastrointestinales (174). Goldshtein et al., (170) también identificaron los EA gastrointestinales como el motivo más común del cambio o discontinuación de los bifosfonatos orales (40%). Entre las pacientes que no estaban tomando ninguna medicación en el momento del estudio, el 26,9% indicaron que era debido a los EA gastrointestinales que les habían causado previamente. Por todo ello, los autores concluyen que es fundamental hacer énfasis en la necesidad de nuevos medicamentos con mejor tolerabilidad gastrointestinal.

Sin duda uno de los atributos mejor valorados por pacientes (y médicos) en los estudios revisados es la **eficacia del fármaco**. De hecho, en todos los estudios en los que se incluyó el atributo de eficacia del tratamiento en el análisis (medido como porcentaje de reducción del riesgo de fractura, formación nueva de hueso o aumento de la DMO) los pacientes le otorgaban un valor mayor. La importancia otorgada a la eficacia se relacionaba con la percepción del paciente sobre la necesidad de tratamiento y la percepción del riesgo de fractura, además de sus experiencias previas con la enfermedad o con el tratamiento. La creencia del paciente de que el tratamiento no es efectivo, o no es necesario, puede influir negativamente en la adherencia. En este sentido, una mejor comprensión de los pacientes sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos puede influir positivamente en la selección del tratamiento y en el cumplimiento (175). Gold describe que, cuando se informaba previamente a las pacientes sobre las diferencias de eficacia en la reducción de fracturas entre un bifosfonato semanal y otro mensual, el 82% preferían risedronato semanal con eficacia demostrada en la reducción del riesgo de fractura en cadera, columna vertebral y otras fracturas no vertebrales, frente al ibandronato mensual con eficacia probada sólo en la reducción de fracturas de columna vertebral. (176) En este sentido, la educación de los pacientes por parte del personal sanitario durante el proceso de decisiones compartidas puede mejorar sustancialmente el cumplimiento y la adherencia al tratamiento en la osteoporosis.

Un último atributo presente en la mayoría de los estudios capaz de impactar en la elección del tratamiento es **el coste**. De manera general, se observa que el paciente prefiere aquellos tratamientos con un coste mensual para él menor (166) (177). No obstante, cabe señalar

que en el estudio de Hiligsmann et al., cuyo objetivo era explorar las características de los tratamientos más importantes para los pacientes a través de grupos nominales, el atributo coste para el paciente ocupaba la 5ª posición de una lista de 12 ítems, por detrás de la eficacia (1º), los efectos adversos (2º), la frecuencia de administración (3º) y el modo de administración (4º). Por el contrario, el coste del tratamiento para la sociedad se situaba en la 12ª posición, siendo éste el atributo menos valorado por los pacientes. (178)

En nuestra revisión no hemos encontrado que la severidad de la enfermedad (por ejemplo, la existencia o no de una fractura osteoporótica) haya sido un atributo tenido en cuenta en general, a la hora de proponer uno u otro tratamiento a las pacientes, de manera que se requeriría mayor evidencia que nos diga en qué medida este atributo determina la preferencia sobre la elección del fármaco.

En un escenario como el actual, con **una pandemia que limita el acceso a los centros sanitarios** (centros de atención primaria y hospitalarios) por parte de los pacientes con osteoporosis y con enfermedades crónicas en general, **sería interesante conocer cómo valora el paciente la posibilidad de administración domiciliaria de su tratamiento**. Un estudio de Darbà de 2011 que exploraba cuál era la preferencia de los pacientes por diferentes aspectos de los tratamientos de la osteoporosis en España a través de DCE, puso de manifiesto que preferían pagar 121€ al mes por tener soporte médico en su domicilio mientras se administraban el fármaco, que ser admitidos en el hospital durante algunas horas para la administración endovenosa del tratamiento (179). No hemos encontrado evidencia que muestre la valoración del paciente por las visitas virtuales (Telemedicina) entre médico y pacientes, ligadas o no a la autoadministración de algunos fármacos, que quizás pueden abrir nuevas oportunidades en un futuro próximo.

En líneas generales, la revisión revela que todos los estudios que exploraban también la satisfacción de las pacientes con el tratamiento recibido muestran que se sienten más satisfechas con los tratamientos que comportan una menor frecuencia de administración, principalmente porque va alineado con sus preferencias. En estudios que han comparado la satisfacción con fármacos de administración mensual y semanal, se ha visto que cuando se cambia la medicación del régimen semanal al mensual, ésta mejoraba significativamente (180). Otros estudios que han comparado preferencia y satisfacción de las paciente por la

administración oral semanal frente a una inyección subcutánea cada 6 meses también han evidenciado que las pacientes se sentían más satisfechas por la posología menos frecuente (167) **El incremento en la satisfacción con el tratamiento suele ir asociado con una mejora en la CVRS reportada por los pacientes**, principalmente porque los regímenes que implican menor frecuencia de administración suponen una mayor comodidad para los pacientes y por ello, son también los tratamientos preferidos (167) (168) (181).

Los resultados de esta revisión sistemática en pacientes con osteoporosis van en línea con estudios realizados en otras enfermedades crónicas y silenciosas, como por ejemplo la diabetes, en los que también se observó que los pacientes preferían administraciones menos frecuentes (182) (183). De este modo, en dos estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 (en Dinamarca y Suecia), los autores indicaron que las pacientes preferían una única inyección diaria frente a múltiples inyecciones, y estaban dispuestos a pagar 38€ al mes en Dinamarca, y 14,10€ en Suecia por recibir una inyección menos al día (una inyección en lugar de dos) (182) (184).

La baja adherencia a la medicación y el inadecuado cumplimiento conduce a unos resultados de salud claramente subóptimos para los pacientes y para el sistema sanitario, que incluyen el aumento del riesgo de fractura osteoporótica en la población. La adherencia al tratamiento entre los pacientes con enfermedades crónicas puede estar influenciada por muchos factores incluyendo las creencias, preferencias y satisfacción del paciente con el tratamiento prescrito por su médico. Por ello es muy importante que en OP, al igual que en otras enfermedades crónicas y silenciosas como la hipertensión, la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir tenga en cuenta las preferencias del paciente, ya que repercutirá en el cumplimiento y la adherencia a la medicación.

Actualmente, la tendencia hacia la **medicina centrada en el paciente** se caracteriza por un mayor énfasis en la experiencia del paciente en lugar de centrarse únicamente en la enfermedad, y un papel más activo de los pacientes en la toma de decisiones. Por este motivo, el clínico adquiere una responsabilidad cada vez mayor de averiguar lo que los pacientes quieren, ayudarles a encontrar la información correcta y apoyarles en el proceso de toma de decisiones (185). **En la presente revisión se ha visto que, en términos generales, los pacientes sienten que no reciben la suficiente información para poder tomar una**

**decisión correctamente fundamentada** (186) (187). En los casos en los que se recibió una educación previa sobre las distintas opciones de tratamiento, esto tuvo un impacto positivo en la participación del paciente en la toma de decisiones sobre el manejo de la enfermedad. (186)

Desde el desarrollo y posterior publicación del estudio CONCRETO, se ha evidenciado un cambio en la situación del paciente en el sistema de salud, que ya fue una de las necesidades que obtuvieron mayor grado de consenso en el Delphi: estamos viviendo una integración de todos los servicios ofrecidos al paciente (atención primaria en el ambulatorio, atención secundaria en el hospital, atención domiciliaria, pruebas diagnósticas, etc., a través de diferente personal sanitario) de manera que el paciente estaría en el centro del sistema. Esta situación presenta una oportunidad de gestionar el episodio de salud focalizado en el paciente y valorar el impacto que tiene la solución que el sistema sanitario propone en cada caso, y que incluye como un nuevo elemento fundamental, **“preguntar al paciente”**.

La **relación médico-paciente** es también un aspecto muy importante para los pacientes a la hora de compartir su opinión y creencias sobre el medicamento, así como a la hora de **aceptar las sugerencias y las recomendaciones aportadas por el profesional**, y se ha visto que también puede influir en la adherencia (188) (189). Diferentes estudios sugieren que, para maximizar la adherencia, los proveedores de atención médica deben entender las percepciones de los pacientes sobre la medicación, incluyendo su creencia de necesidad del tratamiento y las preocupaciones sobre los efectos adversos que pueda provocar. (190) (191). Un artículo de Jha publicado en JBMR en 2015 (192) usando un análisis ecológico de informes de los medios de comunicación, la prescripción de bifosfonatos orales y los resultados de fracturas en los Estados Unidos, demostró una serie de picos en la actividad de búsqueda de alendronato en Internet entre 2006 y 2010 inmediatamente después de los informes de los medios de comunicación sobre ciertos problemas de seguridad con estos fármacos: específicamente, osteonecrosis de la mandíbula (2006), fibrilación auricular (2008) y fracturas atípicas de fémur (2010). Coincidiendo con este mismo periodo de preocupación de los medios y del público por estos efectos secundarios raros, el uso de bisfosfonatos disminuyó en más del 50% desde 2008 hasta 2012 en el país. Koshla firma una editorial unos meses después advirtiendo de una “crisis en el tratamiento de la osteoporosis” (193) y

lanzando una llamada a la acción acerca de la responsabilidad de los médicos y del sistema sanitario de proveer a los pacientes de la información que necesitan para tomar decisiones compartidas que aseguren que los pacientes van a tomar la medicación prescrita, asegurando cumplimiento y adherencia a los tratamientos.

El **proceso de apoyo a la toma de decisiones** normalmente implica una combinación de consulta, asesoramiento y herramientas de ayuda a la decisión, proporcionando información sobre las opciones y los resultados, y aclarando los temores de cada paciente (186). Diferentes estudios han demostrado que las herramientas de ayuda a la toma de decisiones incrementan el conocimiento de los pacientes sobre las opciones para el manejo de la osteoporosis y les ayudan a clarificar sus propias preferencias (194). Como ha quedado de manifiesto en los estudios revisados, los cuestionarios de elección discreta son muy útiles para determinar las preferencias de los pacientes y establecer así un tratamiento adecuado en función de sus prioridades. Dada la elevada heterogeneidad observada en relación a la importancia otorgada por los pacientes a cada atributo (166), sería de gran utilidad incluir en las consultas médicas **herramientas de ayuda a la toma de decisiones compartidas** que permitan identificar las preferencias de los pacientes.

Por último, en un sistema sanitario como el nuestro basado en el derecho a la protección de la salud, financiado mediante impuestos, basado en valores como la equidad de acceso y centrado en el paciente, la utilización de los resultados reportados por los pacientes (*patient reported outcomes* o PRO en inglés), son una variable central para evaluar los resultados de las intervenciones sanitarias.

La importancia progresiva del paciente para las autoridades sanitarias, entendido como elemento fundamental en la gestión de la enfermedad y la evaluación de los resultados, es algo que se viene produciendo en los últimos años. Además, las dos principales agencias reguladoras, la EMEA en el año 2005 (196) y la FDA estadounidense en 2006 (195), han publicado guías sobre las recomendaciones que deben cumplir los PRO para aportar información válida de los productos médicos. Ambos textos proporcionan las bases sobre la metodología científica que debe avalar el uso de estos instrumentos (197), lo cual ha sido sin

duda alguna un aliciente y estímulo al mayor uso de los PRO como medidas de resultado clínico.

En nuestro país, la ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (198) y la Ley de Autonomía del Paciente (199) inciden en la participación activa de los pacientes en lo que se refiere a las decisiones clínicas y en el establecimiento y fijación de políticas sanitarias, por tanto, el rol del paciente desde el punto de vista del marco legal forma parte de nuestro sistema sanitario. No obstante, hacen falta más medidas concretas y nuevas herramientas que generalicen la participación del paciente, así como incluirlo en los objetivos de los Planes de Salud de todas las Comunidades Autónomas.



## 5. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones del presente trabajo serían las siguientes:

- ❑ Los resultados del estudio CONCRETO revelaron un punto de partida excepcional acerca del manejo de la paciente con OPM en nuestro país:
  - ✓ La necesidad de desarrollar protocolos de manejo clínico de los pacientes con OP, que incluyan los criterios claros de derivación entre las diferentes especialidades con responsabilidad sobre las decisiones. Se identificó como absolutamente necesario asegurar la continuidad asistencial del paciente, estableciendo pautas para la comunicación entre la atención especializada hospitalaria y la atención primaria.
  - ✓ La creación de equipos o unidades multidisciplinares para prevención de fracturas, en dónde se definan los especialistas involucrados en cada momento según el perfil de riesgo del paciente, dónde el objetivo principal sea evitar la siguiente fractura en un paciente con una fractura por fragilidad, reducir la brecha de tratamiento y reducir la mortalidad de relacionada con la fractura.
  - ✓ La necesidad de establecer objetivos de tratamiento según el perfil de riesgo del paciente, basado en el riesgo de desarrollar una fractura osteoporótica.
  - ✓ La necesidad de consensuar el uso de instrumentos de valoración del riesgo de fractura osteoporótica, tales como escalas o cuestionarios que sean fáciles de manejar por todos los profesionales implicados en la enfermedad.
  
- ❑ Existe un amplio acuerdo entre los expertos en que debería existir un claro objetivo terapéutico en la OP, como en otras enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia. La ausencia de nuevas fracturas durante el tratamiento, así como la densidad mineral ósea medida por DEXA es el mejor parámetro para alcanzar ese objetivo, cuyo valor debería aproximarse a -2,5 DE determinado en cuello femoral, según el consenso alcanzado por los expertos del estudio.



- ❑ Deberían considerarse estrategias de tratamiento a largo plazo, con un objetivo terapéutico claro que tenga en cuenta el nivel inicial de riesgo del paciente, los beneficios de los diferentes fármacos, el coste del tratamiento y las preferencias del paciente.
  
- ❑ Alinear el tratamiento con las preferencias de los pacientes puede mejorar la persistencia y la adherencia a la medicación, especialmente relevantes en una enfermedad crónica que requiere un tratamiento a largo plazo. Además, es importante identificar las dudas e inquietudes del paciente con el tratamiento. Comprender y abordar estos factores al principio de la terapia puede mejorar posteriormente la adherencia y, en última instancia, lograr los objetivos del tratamiento en la reducción de fracturas.
  
- ❑ Existe suficiente evidencia sobre los atributos terapéuticos preferidos por los pacientes con una OP, que son los que presentan regímenes menos frecuentes, fármacos que no presenten efectos adversos gastrointestinales y fármacos más eficaces y de menor coste. En general la relación médico-paciente continúa siendo uno de los aspectos más importantes a la hora de aceptar las sugerencias y recomendaciones aportadas por el profesional y se ha visto que claramente incide en la mejora de la adherencia terapéutica.
  
- ❑ La implementación de cualquier actuación sanitaria que implique al paciente con OP deberá tener en cuenta la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica habitual. Proponemos que las Sociedades Científicas responsables de la gestión de PMO, Autoridades Sanitarias y organizaciones que representen a los pacientes con OP, trabajen en colaboración para abordar las oportunidades de mejora identificadas en este estudio.

## LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Tal y como se ha comentado en el apartado de discusión de esta tesis, vivimos un escenario en el que la pandemia por COVID-19 está limitando el acceso de los pacientes a cualquier centro sanitario en nuestro país. La situación parece que puede tener una duración mayor de lo que se esperaba, todo y que se han desarrollado rápidamente medidas sanitarias destinadas a paliar las graves consecuencias colaterales.

En este contexto, además de los efectos inmediatos de la pandemia en la población por el propio virus, también se esperan olas de impacto en la salud debido a los limitados recursos necesarios para tratar y controlar adecuadamente a los pacientes crónicos, incluidos pacientes con riesgo de sufrir fracturas óseas debidas a osteoporosis. Cualquier medida que intente aliviar la carga que la administración de tratamientos para enfermedades crónicas puede representar para el sistema de salud y para la sociedad en su conjunto, puede constituir un importante recurso sanitario.

Se ha demostrado que la telemedicina mejora el acceso a los servicios de salud, particularmente en áreas escasamente pobladas. Al hacerlo, puede mejorar la eficiencia, la calidad y la puntualidad de la prestación de servicios de salud. Varios estudios han evaluado el uso de la telemedicina para la consulta médica de enfermedades musculoesqueléticas, incluidas la reumatología y la ortopedia. Las publicaciones relacionadas muestran resultados positivos, como una mejor comunicación entre los médicos y los pacientes, aprendizaje efectivo basado en casos y transferencia de conocimiento, mejor accesibilidad y efectividad en términos de coste/tiempo. Otros estudios han utilizado la telemedicina para la educación del paciente y los programas de autocuidado en enfermedades crónicas.

Nuestra hipótesis plantea que en tiempos de pandemia de COVID-19, la telemedicina puede ser un recurso adecuado para tratar adecuadamente a pacientes con osteoporosis posmenopáusica que requieran tratamiento subcutáneo con denosumab (Prolia®). Creemos que la telemedicina puede mejorar la experiencia del paciente, aumentar su satisfacción con la información recibida y aumentar la relación médico-paciente. Actualmente, denosumab debe administrarse por vía subcutánea cada 6 meses, con ayuda de un profesional sanitario que conozca la técnica de inyección, aunque la agencia reguladora europea (EMA) permite

también la autoadministración del fármaco por el paciente que ha sido entrenado para ello. La educación y formación del paciente a través de un medio sencillo como un vídeo sobre la enfermedad, las diferentes opciones preventivas y terapéuticas, y los pasos a seguir para autoinyectarse de forma eficaz y segura el fármaco, constituye un recurso que puede ser de indudable valor en estos tiempos de pandemia.

Nuestro próximo trabajo de investigación se centra en evaluar si la educación sobre la osteoporosis administrada a través de la telemedicina mejora la relación médico-paciente frente a la práctica clínica habitual, aumenta el nivel de satisfacción con la calidad y cantidad de información que recibe el paciente y la proporcionada por el profesional, y permite a través videos explicativos la correcta autoadministración de denosumab.

Por otra parte, nuestro trabajo ha puesto de manifiesto que estamos viviendo un cambio en el paradigma del tratamiento de los pacientes con OP. Del escenario de “un único fármaco para toda la vida” estamos pasando a una verdadera “estrategia de tratamiento a largo plazo”. En este nuevo escenario, todos coinciden en que resulta imperativo conocer mejor los medicamentos para la osteoporosis cuando se usan secuencialmente o en combinación para definir su uso adecuado para construir planes de tratamiento óptimos. Las nuevas guías publicadas por las principales Sociedades Médicas Internacionales se han avanzado a ofrecer ciertas recomendaciones que no sabemos qué impacto han tenido en los profesionales que deberán seguirlas.

De nuevo vemos la necesidad de plantear un estudio con metodología Delphi que describa el consenso sobre el manejo actual de los pacientes de alto riesgo de fractura y la estrategia a largo plazo, considerando la secuencialidad de los fármacos y los tratamientos combinados, así como comparar la situación entre Europa y EE. UU. Necesitamos explorar cómo evolucionará la situación en los próximos años con el lanzamiento de los fármacos anabólicos osteoformadores en los principales países de Europa, incluida España. Proponemos también definir acciones para optimizar el manejo clínico de los pacientes con osteoporosis en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Cooper C, Ferrari S.** *Compendio de osteoporosis de la IOF. Switzerland : P. Mitchell, N. Harvey, E. Dennison, 2018.*
2. **WHO World Health Organization.** *World Population Ageing. WHO, New York. 2015.*
3. **Eurostat Population structure and Ageing.** [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing). [En línea] 2016. [Citado el: 3 de May de 2020.]
4. **International Osteoporosis Foundation.** *What is Osteoporosis?* <https://www.iofbonehealth.org/what-isosteoporosis>. [En línea] 2018. [Citado el: 9 de May de 2020.]
5. **NIH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy.** *JAMA. 285, 2001, Vol. 18, 2323.*
6. **Cummings SR, Black DM, Rubin SM.** *Lifetime risks of hip, Colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med. 149, 1989, 2445-2448.*
7. **Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O'Dowd K.** *Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev. 7, 1985, 178-208.*
8. **Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, Kristiansen IS.** *Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. Osteoporos Int. 2004, Vol. 15, 567-574.*
9. **Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE.** *Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. J Gerontol. 1990, Vol. 45, 101-107.*
10. **Cooper C.** *The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med. 1997, Vol. 103, 12S-17S.*

11. Grivegnee AR, Closon MC, Boonen S. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian hip fracture study group. *Osteoporos Int.* 2000, Vol. 11, 373-380.
12. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000, Vol. 48, 283-288.
13. Bottle A, Aylin P. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. *BMJ.* 2006.
14. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 12, 2001, 417-427.
15. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M, Saag K. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol.* 64, 46-53.
16. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteopor Int.* 2017, Vol. 17, 1726-1733.
17. Cooper C, Ferrari S, IOF Board and Executive Committee. IOF compendium of osteoporosis. [En línea] <http://share.iofbonehealth.org/WOD/Compendium/>.
18. International Osteoporosis Foundation. Broken bones, broken lives: A roadmap to solve the fragility fracture crisis in Spain. [En línea] October de 2018. [Citado el: 9 de May de 2020.]
19. WHO Regional Office for Europe. Health 2020 – A European policy framework supporting action across government and society for health and well being. [En línea] 2012. [Citado el: 20 de Mayo de 2020.] <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being/about-health-2020>.
20. World Health Organization. Healthy Ageing. [En línea] 2015-2030. [Citado el: 9 de Mayo de 2020.] <https://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/>.

21. WHO. *Integrated care for older people (ICOPE): guidance for person-centred assessment and pathways in primary care*. [En línea] 2019. [Citado el: 9 de Mayo de 2020.] <https://www.who.int/ageing/publications/icope-handbook/en/>.
22. WHO. *The Global Network for Age-friendly Cities and Communities: Looking back over the last decade, looking forward to the next*. [En línea] 2018. [Citado el: 9 de Mayo de 2020.] <https://www.who.int/ageing/publications/gnafcc-report-2018/en/>.
23. Salud Navarra. *Estrategia de envejecimiento saludable y activo 2017-2022*. [En línea] Gobierno de Navarra, 2017. [Citado el: 10 de Mayo de 2020.] [https://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Envejecimiento+activo+y+saludable/Estrategia/Estrategia.htm?NRMODE=Published](https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Envejecimiento+activo+y+saludable/Estrategia/Estrategia.htm?NRMODE=Published).
24. Generalitat Valenciana. *Dirección General de Salud Pública de la Generalitat Valenciana*. [En línea] 2018. [Citado el: 10 de Mayo de 2020.] <http://www.sp.san.gva.es/sscc/opciones4.jsp?CodPunto=4022&Opcion=SANMSPLAN4PLAN4SALUD&MenuSup=SANMS501&Seccion=SANPSPLAN4SALUD&Nivel=2>.
25. Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. *Plan para la prevención y control de la osteoporosis en la Comunidad Valenciana*. [En línea] 2003. [Citado el: 9 de Mayo de 2020.] <https://fhoemo.com/wp-content/uploads/2018/10/Plan-Accion-OSP.G.V..pdf>.
26. Generalitat de Catalunya. *Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 2016-2020*. [En línea] 19 de Julio de 2016. [Citado el: 9 de Mayo de 2020.] [https://salutweb.gencat.cat/ca/el\\_departament/Pla\\_salut/pla-de-salut-2016-2020/documents/](https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/Pla_salut/pla-de-salut-2016-2020/documents/).
27. Consejería de Salud y Familia de la Junta de Andalucía. *Plan de Salud*. [En línea] [Citado el: 11 de August de 2020.] [https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/planificacion/plan\\_andaluz\\_salud.html](https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/planificacion/plan_andaluz_salud.html).

28. *SACYL Salud Castilla y León. Plan de salud de Castilla y León. Perspectiva 2020. [En línea] [Citado el: 11 de August de 2020.] <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/biblioteca/materiales-consejeria-sanidad/buscador/iv-plan-salud-castilla-leon-perspectiva-2020>.*
29. *González-Montalvo JI, Alarcón T, Mauleón JL, Gil-Garay E, Gotor P, Martín-Vega A. The orthogeriatric unit for acute patients: a new model of care that improves efficiency in the management of patients with hip fracture. Hip Int. 2010, Vol. 20, 229-235.*
30. *Prieto-Alhambra D, Reyes C, Sainz MS, González-Macías J, Delgado LG, Bouzón CA, Gañan SM, Miedes DM, Vaquero Cervino E, Bardaji MFB, Herrando LE, Baztán FB, Ferrer BL, Perez-Coto I, Bueno GA, Mora-Fernandez J, Doñate TE, Blasco JM, Aguado-Maestro I, Sáez-. In hospital care, complications and 4-month mortality following a hip or proximal femur: the Spanish registry of osteoporotic femur fractures prospective cohort study. Arch Osteoporos. Vol. 13, 96.*
31. *Sáez López P, Ojeda Thies C, González Montalvo JI, Otero Puime. Registro Nacional de Fracturas de cadera. Informe anual 2018. SEGG. [En línea] 2019. [Citado el: 10 de Mayo de 2020.] [https://www.segg.es/media/descargas/INFORME\\_RNFC\\_CON\\_ISBN.pdf](https://www.segg.es/media/descargas/INFORME_RNFC_CON_ISBN.pdf).*
32. *Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Majumdar SR, Leslie WD. Institutionalization following incident non-traumatic fractures in community-dwelling men and women. Osteoporos Int. 23, 2012, Vol. 9, 2381-6.*
33. *Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. Osteopor Int. 22, 2011, 2239-48.*
34. *Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 15, 2000, 721-739.*
35. *Kanis JA, Johnell O, De Laet C. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 35, 2004, 375-382.*

36. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fracture in US patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res.* 29, 2014, Vol. 9, 1929-37.
37. Kim SC, Kim DH, Mogun H. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 31, 2016, Vol. 8, 1536-40.
38. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C y Trial, FREEDOM. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 361, 2009, Vol. 8, 756-65.
39. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR y Trial, Fracture Intervention. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 2000, Vol. 11, 4118-24.
40. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama.* 282, 1999, Vol. 14, 1344-52.
41. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, Wasnich RD, Watts NB, Schimmer RC, Recker RR. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 21, 2005, Vol. 3, 391-401.
42. Black D, Delmas PD, Eastell R, Reid I. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 356, 2007, Vol. 18, 1809-22.
43. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsmann AB. A randomized double-blind trial to



*compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 87, 2002, Vol. 10, 4528-35.*

**44. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY (2019) Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 30, 2019, 3-44.**

**45. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM et al. Clinical practise guidelines for postmenopausal, glucocorticoidinduced and male osteoporosis. SEIOMM. Rev Clin Esp. 215, 2015, 515-526.**

**46. Skjødt MK, Khalid S, Ernst M, Rubin KH, Martinez-Laguna D, Delmestri A, Javaid MK, Cooper C, Libanati C, Toth E, Abrahamsen B, Prieto-Alhambra D. Secular trends in the initiation of therapy in secondary fracture. Osteopor Int. 2020, <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05358-4>.**

**47. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, Caetano P, Lix LM. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. Osteoporos Int. 23, 2012, 1623-1629.**

**48. IOF. Broken bones, broken lives: a roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe. Osteoporos Int. 2018, [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report\\_EU.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_EU.pdf).**

**49. Barton DW, Behrend CJ, Carmouche JJ. Rates of osteoporosis screening and treatment following vertebral fracture. Spine J. 19, 2019, Vols. 411-417, <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.08.004>.**

**50. IOF. Fragility Fractures in Spain. Burden, management and opportunities: EU6 Summary Final Report 2018-06-26. 2018. [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report\\_EU.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_EU.pdf).**

51. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey EV. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res.* 29, 2014, Vol. 9, 1926-8.
52. Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 31, 2016, Vol. 8, 1485-7.
53. Binkley N, Blank R, Leslie WD, Lewiecki M, Eisman J, Bilezikian JP. Osteoporosis in Crisis: It's Time to Focus on Fracture. *J Bone Miner Res.* 7, 2017, Vol. 32, 1391-1394.
54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of the hypertension. *J Hypertens.* 31, 2013, Vol. 7, 1281-1357.
55. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, European Society of Cardiology (ESC) y Atheros, European. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipemias: the Task Force for the management of dyslipemias. *Atherosclerosis.* 217, 2011, Vol. 1, 3-46.
56. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hiperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes care.* 38, 2015, Vol. 1, 140-149.
57. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhart H, Ca. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 75, 2014, Vol. 1, 3-15.
58. Lewiecki EM, Cummings SR, Cosman F. Treat-to-target for osteoporosis: is now the time? *J Clin Endocrinol Metab.* 98, 2013, Vol. 3, 946-953.

59. Cummings SR, Cosman F, Eastell R, Reid IR, Mehta M, Lewieck EM. Goal-directed treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 28, 2013, Vol. 3, 433-438.
60. Kanis JA, McCloskey E, Branco J, Brandi ML, Dennison E, Devogelaer JP, Ferrari S, Kaufman JM, Papapoulos S, Reginster JY, Rizzoli R. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.* 25, 2014, Vol. 11, 2533-2543.
61. Chapurlat R. Is it time for treat to target strategy in osteoporosis?. *Joint Bone Spine.* 2016.
62. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, Brown TD, Cheung AM, Cody K, Cooper C, Diez-Perez A, Eastell R, Hadji P, Hosoi T, De Beur SJ, Kagan R, Kiel DP, Reid IR, Solomon DH, Randall S. Goal-directed treatment for osteoporosis: a progress reported from ASBMR & NOF working group on Goal-directed treatment for OP. *J Bone Miner Res.* 32, 2017, Vol. 1, 3-10.
63. Khosla S. A crisis in the treatment of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Res.* 31, 2016, 1485-7.
64. Alami S, Hervouet L, Poiraudou S, Briot K, Roux C. Barriers to effective postmenopausal osteoporosis treatment: a qualitative study of patients and practitioners views. *PLoS One.* 11, 2016, Vol. 6.
65. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991, Vol. 90, 107-110.
66. Hui SL, Slemenda CW, Johnston Jr CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1988, Vol. 81, 1804-09.
67. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996, Vol. 312, 1254-9.
68. Kanis KA. *Assessment of bone mass and osteoporosis.* Oxford : Blackwell Science, 1994. 114-147.

69. Del Río L. *Densitometría ósea. [aut. libro] González Macías J Riancho Moral JA. Manual práctico de la osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. s.l. : Jarpyo Editores, 2004.*

70. Kanis JA, Gluer CC. *An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 11, 2000, 192-202.*

71. Gómez Alonso C. *Valores de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera de la población sana española. [aut. libro] Díez Perez A, Gomez Alonso C Diaz Curiel M. Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. Madrid : Edimsa, 1996.*

72. World Health Organization. *Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Ginebra : Technical report series, 1994.*

73. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. *A reference standard for the description of osteoporosis. Bone. 42, 2008, Vol. 3, 467-475.*

74. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. *International Society for Clinical Densitometry adult and pediatric official positios. Bone. 43, 2008, Vol. 6, 1115-1121.*

75. Binkley N, Blank RD, Leslie WD, Lewiecki EM, Eisman JA, Bilezikian JP. *Psteoporosis in Crisis: It's time to Focus on Fracture. J Bone Miner Res. Jul;32(7), 2017.*

76. Hightower L. *Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. Orthop Nurs. 2000, Vol. 19, 52-62.*

77. Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. *A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. Osteoporosis Int. 2003, Vol. 14, 843-847.*

78. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. *Body mass index as a predictor of fracture. Osteoporos Int. 2005, Vol. 16, 130-133.*

79. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004, Vol. 35, 1029-1037.
80. Shannon D. Sullivan, Amy Lehman, Nisha K. Nathan, Cynthia A. Thomson, Barbara V. Howard. Age of Menopause and Fracture Risk in Post-Menopausal Women Randomized to Calcium + Vitamin D, Hormone Therapy, or the combination: Results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause*. 2017, Vol. 24(4), 371-378.
81. Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. 2000, Vol. 11(3).
82. Close JC, Lord SL, Menz HB, Sherrington C. What is the role of falls? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005, Vol. 19, 913-935.
83. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, McCloskey E, Leslie WD. Overview of fracture prediction tools. *J Clin Densitom*. 20, 2017, Vol. 3, 444-450.
84. Oden A, McCloskey EV, Kanis JA, Harvey NC, Johansson H. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporosis Int*. 2015, Vol. 26, 2243-2248.
85. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). [En línea] Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
86. Azagra R. FRAX tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort *BMC Musculoskeletal Disorders*. 13, 2012, 1-13.
87. Gómez-Vaquero C, Roig-Vilaseca B, Bianchi M. Evaluación de una propuesta de criterios de indicación de densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas españolas basados en la herramienta FRAX. *Medicina Clínica*. 140, 2012, Vol. 10, 439-443.
88. Ensurd EK. Una comparación de modelos de predicción para fracturas en mujeres mayores. *Arch Int Med*. 16, 2009, Vol. 22, 2087-2095.

89. Azagra R, Encabo G, Aguyé A. NUEvas evidencias sobre la capacidad discriminativa y predictiva de la herramienta FRAX en la población española femenina. *Atención Primaria*. 44, 2012, Vol. 5, 297-298.
90. Romero Barco CM, Manrique Arijá S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. *Utilidad en la práctica clínica. Reumatol Clin* . 8, 2012, Vol. 2, 149-152.
91. Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover :potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 19, 2008, 1683-1704.
92. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. Committee of Scientific Advisors of the IOF. The use of biochemical markers of bone turnover in OP. *Osteoporos Int*. 11, 2000, 2-17.
93. De la Piedra C, Díaz Curiel MA. Correlación entre el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I y la densidad mineral ósea medida por DEXA en la osteoporosis postmenopáusica. *REEMO*. 1, 1992, 30.
94. Singe MD, Frederick R, Eyre D, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practise. *Cleve Clin J Med*. 75, 2008, 739-750.
95. Guañabens N. Marcadores bioquímicos del recambio óseo. Pasado, presente y ¿futuro? *Revista Española de Reumatología*. 2003, Vol. 30, 1.
96. Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 45, 2008, 221-258.
97. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 13, 2002, 777-87.
98. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 359, 2002, 1929-36.

99. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of Osteoporosis*. 2013, Vol. 8, 136.
100. Diaz Curiel M. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometria en la población femenina española. *Medicina Clínica*. 2001, Vol. 116, 86-88.
101. World Health Organisation. WHO. Priority diseases and reasons for inclusion: Acute stroke. [En línea] 2018. [www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/Ch6\\_6Stroke.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_6Stroke.pdf).
102. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. 2007, Vol. 42, 278-285.
103. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria I, Montejo J, Carpintero P, Sorio F, Gatell S, Farré A, Canals L. Burden of first osteoporotic hip fracture in Spain: a prospective, 12-month, observational study. *Calcif Tissue Int*. 2017, Vol. 100, 29-39.
104. Bartra A, Caeiro JR, Mesa-Ramos M, Etxebarria-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, Sorio F, Gatell S, Canals L. Coste de la fractura osteoporótica en España por Comunidad Autónoma. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 63, 2019, Vol. 1, 56-68.
105. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with OP: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 85, 2000, Vol. 11, 4118-4124.
106. SR, Cummings. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998, doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
107. MR, McClung. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *New Engl Med J*. 2001, DOI: 10.1056/NEJM20010201344050.

108. PD, Miller. *Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study.* . *JBMR.* 2005, Vol. 20, 1315-22.
109. CH, Chesnut. *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.* *JBMR.* 2004, Vol. 19, 1241-49.
110. Neer, RM. *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.* *New Engl Med J.* 2001, doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
111. Naranjo A et al. *Recomendaciones de la Sociedad Espanola de Reumatología sobre OP.* *Reumatol Clin.* 4, 2019, Vol. 15, 188-210.
112. Eastell R et al. *Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society: clinical practice guideline.* *J Clin endocrinol metab.* 5, 2019, Vol. 104, 1595-1622.
113. NHS Brighton and Sussex University Hospitals. *Recovering from a broken hip.* [En línea] June de 2018 / Revised 2020. <http://www.nos.org.uk/>.
114. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. *An overview and managment of osteoporosis.* *Eur J rheumatol.* 4, 2017, 46-56.
115. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. *Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical analysis.* *J Bone Miner Res.* 15, 2000, 721-739.
116. Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz D et al. *Capture the fracture: a best practise framework and global campaign to break the fragility fracture cycle.* *Osteoporos Int.* 24, 2013, 2135-2152.
117. Briot K. *Fracture liason services.* *Curr Opin Rheumatol.* 29, 2017, 416-421.



118. Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, Singh S, Dasari M, Chen JFTK. *Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis related fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Sarcopen. 3, 2017, S51-S52.*
119. Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR. *Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 24, 2013, Vol. 2, 393-406.*
120. Harvey N, McCloskey E, Mitchell P, Dawson-Hughes B, Pierroz D, Reginster J, Rizzoli R, Cooper C, Kanis JA. *Mind the treatment gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures. Osteoporos Int. 28, 2017, 1507-1529.*
121. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao Cantarero A, Quevedo Abeledo JC, Henríquez-Hernández LA, Rodríguez-Lozano C. *Results of a model of secondary prevention for osteoporotic fracture coordinated by rheumatology and focused on the nurse and primary care physicians. Reumatol Clin. 10, 2014, 299-303.*
122. McLellan A, Gallacher S, Fraser M, McQuillan C. *The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with OP fracture. Osteoporos Int. 14, 2003, 1028-1034.*
123. Harrington JT, Barash HL, Day S, Lease J. *Redesigning the care of fragility fracture patients to improve OP management: a health care improvement project. Arthritis Rheum. 53, 2005, 198-204.*
124. IOF. *New Capture the Fracture® Partnership Aims for 25% Reduction in the Incidence of Hip and Vertebral Fractures Due to Osteoporosis by 2025 . IOF. [En línea] June de 2020. <https://www.capturethefracture.org/>.*
125. Naranjo A, S. Ojeda, M. Giner, M. Balcells-Oliver. *Best Practice Framework of Fracture Liaison Services in Spain and their coordination with primary care. Archives of osteoporos. 2020, <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0693-z>.*

126. Meeta, Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S. *Clinical practise guidelines on postmenopausal OP: an executive summary and recommendations. J Mild Health. 4, 2013, Vol. 2, 107-26.*
127. ASBMR. [En línea] January de 2020. [Citado el: 11 de September de 2020.] <https://www.asbmr.org/about/mission-strategic-direction>.
128. International Osteoporosis Foundation. IOF Bone Health. [En línea] 2020. [Citado el: 11 de september de 2020.] <https://www.iofbonehealth.org/>.
129. ESCEO. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases . [En línea] [Citado el: 11 de september de 2020.] [HTTP: //WWW.esceo.org.com](http://WWW.esceo.org.com).
130. SEIOMM. Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. [En línea] [Citado el: 11 de september de 2020.] <https://seiomm.org/>.
131. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, et al. *Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX en una cohorte española. Revista de osteoporosis y metabolismo mineral. 3, 2010, 85-94.*
132. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, et al. *Probability of fractures predicted by FRAX and observed incidence in hte Spanish ECOSAP study cohort. Bone. 50, 2012, 373-7.*
133. Kanis J. A, N. C. Harvey, E. McCloskey, O. Bruyèr. *Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 1, 2020, Vol. 31, 1-12.*
134. van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. *Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures . Ann Rheum Dis. 2009, Vol. 68, 99-102.*
135. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA. *Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017, Vol. 28, 775-780.*

136. *Cosman F et al. Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. JBMR. 2017, Vol. 32, 198-202.*
137. —. *Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis: Combination and Sequential Approaches. Current Osteoporos Resp. 2014, Vol. 12, 385-395.*
138. *Leder BZ. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): Extension of a randomised controlled trial. Lancet. 2015, Vol. 386, 1147-55.*
139. *Ebina K. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. JBMR. 2017, Vol. 35, 91-8.*
140. *Cosman F et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl Med Journal. 2016, Vol. 375, 1532-43.*
141. *Saag et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. New Engl J Med. 2017, Vol. 377, 1417-27.*
142. *Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Does OP therapy invalidate FRAX for fracture prediction? JBMR. 6, 2012, Vol. 27, 1243-51.*
143. *Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, et al. Can change in FRAX score be used to "treat to target"? A population based cohort. JBMR. 5, 2014, Vol. 29, 1074-80.*
144. *Black DM et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 8, 2020, Vol. 8, 672-682.*
145. *Steven R Cummings, Felicia Cosman, E Michael Lewiecki, John T Schousboe, Douglas C Bauer et al. Goal-directed treatment for OP: a progress report from the ASBMR- NOF working group on goal-directed treatment for OP. JBMR. 2017, Vol. 32, 3-10.*

146. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, Cauley J, Hochberg M, Santora A, et al. fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy. The FLEX study. *Intern Med.* 2014, Vol. 174, 1126-34.

147. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON pivotal fracture trial (PFT). *JBMR.* 2012, Vol. 27, 243-54.

148. Moro Alvarez MJ, Neyro JL, Castaneda S. Therapeutic holidays in OP: long term strategy of treatment with BPs. *Med Clin (Barcelona).* 2016, Vol. 146, 24-9.

149. Black DM et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *JBMR.* 2012, Vol. 27, 243-254.

150. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of PMO. *Endo Pract.* 2016, Vol. Supp 4, 1-42.

151. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, et al. Goal-directed treatment for OP: a progress report from the ASBMR-NOF working group on goal directed treatment for OP. *JBMR.* 2017, Vol. 32, 3-10.

152. Adler RA, el-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing OP in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the ASBMR. *JBMR.* 2016, Vol. 31, 16-35.

153. Miller PD, Wagman RB, Peacock M et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, Vol. 96, 394-402.

154. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects on denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and BTM in PMO women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, Vol. 96, 972-980.

155. Tsourdi E, Zillikens C. *Certainties and uncertainties about denosumab discontinuation. Calcified Tissue Internat. 2018, Vol. 103, 1-4.*
156. Cosman F et al. *Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial. New England J Med. 2016, Vol. 375, 1532-43.*
157. Lewiekie et al. *One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. JBMR. 3, 2019, Vol. 34, 419-28.*
158. Saag KG et al. *Romsozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017, Vol. 377, 1417-27.*
159. Leder BZ. *Optimizing sequential and combined anabolic and antiresorptive osteoporosis therapy. Lancet. 2015, Vol. 386, 1147-55.*
160. Lewieki EM. *Proceedings of the 2018 Santa Fe Symposium: advances in management of osteoporosis. J Clin Densitom. 2019, Vol. 22, 1-19.*
161. Lorentzon M. *Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. J Intern Med. 2019, Vol. 285, 381-394.*
162. Guañabens N et al. *The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: up-to-date review of sequential treatment. Endocrine. 2019, Vol. 64, 441-455.*
163. Siris ES et al. *Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc. 2006, Vol. 81, 1013-1022.*
164. Sacristan JA. *Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. BMC Med Infor Decis Mak. 2013, Vol. 13, 6.*

165. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making-pinnacle of patient centered care. *N Engl J Med.* 9, 2012, Vol. 366, 780-1.
166. Hiligsmann M. Patients' preferences for anti-osteoporosis drug treatment: a cross-European discrete choice experiment. *Rheumatology (Oxford).* 7, 2017, Vol. 56, 1167-76.
167. Kendler et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporosis international.* 2010;21(5):837-46. *Osteoporos Int.* 2010, Vol. 21, 837-46.
168. Payer J et al. Preferences of patients with post-menopausal osteoporosis treated with bisphosphonates--the VIVA II study. *J Int Med Res.* 2009, Vol. 37, 1225-9.
169. Bekker-Grob EW et al. Preferences of GPs and patients for preventive OP drug treatment. A discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics.* 3, 2009, Vol. 27, 211-219.
170. Goldshtein I . Role of Side Effects, Physician Involvement, and Patient Perception in Non-Adherence with Oral Bisphosphonates. *Adv Ther.* 8, 2016, Vol. 33, 1374-84.
171. Modi A . Gastrointestinal symptoms and association with medication use patterns, adherence, treatment satisfaction, quality of life, and resource use in osteoporosis: baseline results of the MUSIC-OS study. *Osteoporos Int.* 3, 2016, Vol. 27, 1227-38.
172. Woo C et al. Gastrointestinal side effects in postmenopausal women using osteoporosis therapy: 1-year findings in the POSSIBLE US study. *Curr Med Res Opin.* 4, 2010, Vol. 26, 1003-9.
173. Hamilton et al. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int.* 3, 2003, Vol. 14, 259-62.
174. Turbí C et al. Compliance and Satisfaction with Raloxifene Versus Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Clinical Practice: An Open-Label, Prospective, Nonrandomized, Observational Study. *Clinical Therapeutics.* 2, 2004, Vol. 26.

175. Keen R. *European women's preference for osteoporosis treatment: influence of clinical effectiveness and dosing frequency.* *Curr Med Res Opin.* 12, 2006, Vol. 22, 2375-81.
176. Gold DT. *Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate.* *Curr Med Res Opin.* 12, 2006, Vol. 22, 2383-91.
177. Hilgsmann M. *Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete-choice experiment.* *Arthritis Res Ther.* 1, 2014, Vol. 16, R36.
178. —. *Nominal group technique to select attributes for discrete choice experiments: an example for drug treatment choice in osteoporosis.* *Patient Prefer Adherence.* 2013, Vol. 7, 133-9.
179. Darbà J. *Patient preferences for OP in Spain: a discrete choice experiment.* *Osteoporos Int.* 2011, Vol. 22, 1947-1954.
180. Bonnick SL. *Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate.* *J Womens Health.* 7, 2009, Vol. 18, 935-43.
181. Kastelan D. *Preference for weekly and monthly bisphosphonates among patients with postmenopausal osteoporosis: results from the Croatian PROMO Study.* *Clin Rheumatol.* 3, 2009, Vol. 28, 321-6.
182. Bogelund M. *Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment.* *Curr Med Res Opin.* 11, 2011, Vol. 27, 2175-83.
183. Fifer S. *Valuing injection frequency and other attributes of type 2 diabetes treatments in Australia: a discrete choice experiment.* *BMC Health Serv Res.* 1, 2018, Vol. 18, 675.
184. Jendle J. *Willingness to pay for health improvements associated with anti-diabetes treatments for people with type 2 diabetes.* *Curr Med Res Opin.* 4, 2010, Vol. 26, 917-23.

185. *Khrahm M. The next step in guideline development. Incorporating patient preferences. JAMA. 2008, Vol. 300, 436-8.*
186. *Jensen AL. The Impact of Multifaceted Osteoporosis Group Education on Patients' Decision-Making regarding Treatment Options and Lifestyle Changes. J Osteoporos. 2018.*
187. *Jacobsen PR. Experiences and needs among postmenopausal women newly diagnosed with osteoporosis without preceding osteoporotic fractures: A qualitative study. Post Reprod Health. 1, 2018, Vol. 24, 26-33.*
188. *Kendler D. Influence of patient perceptions and preferences about osteoporosis medication on adherence in the denosumab adherence, preference, and satisfaction (DAPS) study. Menopause. 12, 2012, Vol. 19, 1390.*
189. *Iversen MD. Factors affecting adherence to osteoporosis medications: a focus group approach examining viewpoints of patients and providers. J Geriatr Phys Ther. 2, 2011, Vol. 34, 72-81.*
190. *Mazor KM. Older women's views about prescription osteoporosis medication: a cross-sectional, qualitative study. Drugs aging. 12, 2010, Vol. 27, 999-1008.*
191. *Hall SF. Patient-reported reasons for nonadherence to recommended osteoporosis pharmacotherapy. Journal of the american pharmacists association. 4, 2017, Vol. 57, 503-9.*
192. *Jha S. Trends in media reports, oral bisphosphonate prescriptions, and hip fractures 1996-2012: an ecological analysis. JBMR. 2015, Vol. 30, 2179-87.*
193. *Koshla S. A crisis in hte treatment of osteoporosis. JBMR. 8, 2016, Vol. 31, 1485-1487.*
194. *Montori, VM. Use of a decision aid to improve treatment decisions in osteoporosis: the osteoporosis choice randomized trial. Am Jour Med . 6, 2011, Vol. 124, 549-56.*



**195. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry –patient –reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims. s.l. : Silver Spring editor, 2006.**

**196. Committee for Medical Products for Human Use. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health-related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. London : EMA, 2005.**

**197. Revicki DA. Documenting the rationale and psychometric characteristics of patient reported outcomes for labeling and promotional claims: the PRO Evidence Dossier. Quality of life research. 4, 2007, Vol. 16, 717-23.**

**198. Boletín Oficial del Estado. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. s.l. : BOE, 2003. 128.**

**199. BOE Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002 de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. s.l. : BOE, 2002. 15.**

**200. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. BMJ. 2010, 6624.**

**201. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fracture .**

**202. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcentered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes . Diabetes care. 38, 2015, Vol. 1, 140-149.**

**203. Foundation, International Osteoporosis. IOF Capture the fracture. A global campaign to break the fragility fracture cycle. IOF Capture the fracture . [En línea] 2012. <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2012/report/WOD12-Report.pdf> . .**

**204. European Calcified Tissue Society. ECTS. [En línea] [Citado el: 11 de September de 2020.] <https://ectsoc.org/>.**

**205. Alami S, Hervouet L, Poiraudau S, Briot K, Roux C. Barriers to effective postmenopausal oOP treatment: a qualitative study of patients' and practitionaers' views. *PLoS One*. 6, 2016, Vol. 11.**

## TABLA DE ACRÓNIMOS

|             |   |
|-------------|---|
| ABVD        | Actividades Básicas de la Vida Diaria   |
| AEEM        | Asociación Española para el Estudio de la Menopausia  |
| AOP         | Antiosteoporóticos  |
| ASBMR       | American Society for Bone and Mineral Research  |
| BTM         | Bone turnover markers   |
| CCAA        | Comunidades Autónomas   |
| CMO         | Contenido mineral óseo  |
| CTX         | Carboxiterminales   |
| CVRS        | Calidad de vida relacionada con la salud  |
| DEXA        | Absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X   |
| DMO         | Densidad mineral ósea   |
| ECTS        | European Calcified Tissue Society   |
| ESCEO       | European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis               |
| FHOEMO      | Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas  |
| FLS         | Fracture Liaison Service  |
| FRAX        | Fracture Rate Assessment Tool   |
| GEIOS-SECOT | Grupo de Estudio y Investigación de Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía y Traumatología |
| GTO-SEMI    | Grupo de Trabajo de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna                        |

|            |   |
|------------|---|
| IMC        | Índice de masa corporal   |
| IOF        | International Osteoporosis Foundation                             |
| ISCD       | International Society for Clinical Densitometry                   |
| MOF        | Melton Osteoporotic Fracture                                      |
| MRO        | Marcadores de recambio óseo                                       |
| NHANES III | Third National Health and Nutrition Examination Survey            |
| NOF        | National Osteoporosis Foundation                                  |
| NTX        | Aminotermiales  |
| OMS        | Organización Mundial de la Salud                                  |
| OP         | Osteoporosis  |
| OPM        | Osteoporosis posmenopáusica                                       |
| OST        | Orthopedic Surgery and Traumatology                               |
| PC         | Primary care  |
| PMO        | Postmenopausal Osteoporosis                                       |
| SEEN       | Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición                   |
| SEFRAOS    | Sociedad Española de Fracturas de Osteoporosis                    |
| SEGG       | Sociedad Española de Medicina Geriátrica y Gerontología           |
| SEIOMM     | Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral |
| SEMERGEN   | Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria                 |
| SEMFYC     | Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria              |
| SEMG       | Sociedad Española de Medicina General y Familiar                  |

|        |   |
|--------|---|
| SER    | Sociedad Española de Reumatología                           |
| SERMEF | Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física       |
| SIBOMM | Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral |
| T2T    | Treat-to-Target   |
| URS    | Utilización de recursos sanitarios                          |