

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE FRACTURA EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS. SUBESTUDIO OSSO (ESTUDIO OBSERVACIONAL DE OSTEOPOROSIS GRAVE)*

E. MARTÍN-MOLA^a, M.L. RENTERO^b, C. GARCÉS^c, M. CASILLAS^b, A. CARRO^d, A. ARAGÓN^e, I. MÖLLER^f, J. ROSAS^g, J. ZUBIETA^c, M. DE HARO^h Y P. AGUADO^g

^aSERVICIO DE REUMATOLOGIA. HOSPITAL LA PAZ. MADRID. ESPAÑA.

^bDEPARTAMENTO DE INVESTIGACION MEDICA, LILLY, S.A. ALCOBENDAS. MADRID. ESPAÑA.

^cSERVICIO DE REUMATOLOGIA. HOSPITAL DE LA CRUZ ROJA. MADRID. ESPAÑA.

^dSERVICIO DE REUMATOLOGIA. HOSPITAL LA PLANA. VILLARREAL. ESPAÑA.

^eSERVICIO DE REUMATOLOGIA. HOSPITAL GETAFE. MADRID. ESPAÑA.

^fSERVICIO DE REUMATOLOGIA. INSTITUTO POAL. BARCELONA. ESPAÑA.

^gSERVICIO DE REUMATOLOGIA. HOSPITAL MARINA BAIXA. VILLAJOSYOSA. ALICANTE. ESPAÑA.

^hSERVICIO DE REUMATOLOGIA. HOSPITAL CLÍNICO. MÁLAGA. ESPAÑA.

Las mujeres con osteoporosis establecida presentan un mayor riesgo de fracturas y un deterioro de su calidad de vida. El objetivo del estudio es determinar las características clínicas que pueden alertar a los médicos a la hora del diagnóstico. En el subestudio que aquí se presenta se obtuvieron grupos emparejados: uno con características asociadas al aumento del riesgo de fractura y un grupo control sin dichas características. Se compararon los factores de riesgo y la calidad de vida. En los 104 pares relacionados encontrados no se observaron diferencias en la mayoría de factores de riesgo de osteoporosis. Las escalas empleadas mostraron una reducción significativa de la calidad de vida en el grupo que presentaba cualquiera de los criterios de riesgo elevado de fracturas ($p < 0,05$). La presencia de fracturas múltiples o de antecedentes de respuesta inadecuada a fármacos para la osteoporosis está asociada con una peor calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, factores de riesgo, características clínicas, calidad de vida.

Established osteoporosis in women is associated with a higher risk of fractures and poor quality of life. The objective of this study was to determine clinical features that could alert clinicians during diagnosis. Risk factors and quality of life were compared in paired groups. The first group presented clinical features related to increased risk of fracture, while the second, the control group, did not. Although 104 pairs were studied, no differences were found for the majority of osteoporosis risk factors. Nevertheless, the scales used showed a significant reduction in quality of life in the group that presented a higher fracture risk ($P < 0.05$). The existence of multiple fractures or a history of inadequate response to osteoporosis treatment is related to poorer quality of life.

KEY WORDS: osteoporosis, risk factors, clinical features, quality of life.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad muy extendida que se caracteriza por una disminución en la resistencia del hueso y el consecuente aumento de la susceptibilidad a sufrir fracturas¹. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la osteoporosis establecida o gra-

ve se define como una densidad mineral ósea (DMO) con una puntuación de $T < -2,5$ desviaciones estándar (DE) junto con antecedentes de fractura por fragilidad². Las pacientes con osteoporosis establecida no sólo presentan un riesgo mayor de sufrir una nueva fractura, sino que también presentan una disminución de la calidad de vida³ debido al dolor asociado, a la pérdida de movilidad, la pérdida de autoestima y a limitaciones en su vida cotidiana^{4,5}.

En estas pacientes, además de los factores generales de riesgo asociados con la osteoporosis^{1,6-10}, existen otras características clínicas que pueden aumentar adicionalmente el riesgo de nuevas fracturas, entre las que destacan:

1. Un episodio reciente de fractura^{4,11-13}.
2. Presencia de fracturas vertebrales gra-

ves (según una evaluación radiológica semicuantitativa)¹⁴.

3. Antecedentes o presencia de fracturas múltiples (dos o más)¹⁴.

4. Respuesta inadecuada a los fármacos para la osteoporosis.

El concepto de respuesta inadecuada no está claramente definido en la literatura y no existe un consenso definitivo. Algunos autores han definido la respuesta inadecuada como la disminución de la DMO después de un período de tratamiento determinado^{15,16}. Otros consideran que una nueva fractura después de 2 años de tratamiento para la osteoporosis representa una respuesta insuficiente^{17,18}. También se ha definido como respuesta inadecuada la interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos, intolerancia o por cualquier otra razón¹⁹. En el Reino Uni-

*Este ensayo clínico ha sido financiado parcialmente por Laboratorios Lilly, S.A. (Alcobendas, Madrid, España). Queremos agradecer a todos los investigadores su participación en el estudio.

Correspondencia: M.L. Rentero.
Departamento de Investigación Clínica.
Laboratorios Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30.
28108 Alcobendas. Madrid. España.
Correo electrónico: rentero_maria_luz@lilly.com

do, el Instituto Nacional de la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) definió la “respuesta insatisfactoria” como una nueva fractura por fragilidad a pesar del completo cumplimiento del tratamiento durante un año, junto con la evidencia de una disminución en la DMO por debajo del valor inicial previo al tratamiento²⁰. En Suecia y los Países Bajos se han publicado directrices similares^{21,22}.

En una paciente con osteoporosis establecida, la presencia de cualquier condición que aumente el riesgo de fracturas adicionales puede afectar a la calidad de vida. En este sentido, nuevas fracturas²³ y fracturas graves ya diagnosticadas²⁴ se han asociado con un deterioro de la calidad de vida. Algunos artículos también han demostrado la relación entre antecedentes de fracturas múltiples y el deterioro adicional de la actividad física²⁵ y de la calidad de vida²⁶, si bien otros no han conseguido demostrar esta relación²⁷. Por otro lado, hasta donde sabemos, aún tiene que evaluarse el impacto de una respuesta inadecuada a la farmacoterapia para la osteoporosis sobre la calidad de vida.

Este estudio tiene como objetivo evaluar la prevalencia de determinadas características clínicas que pueden alertar a los médicos sobre el aumento del riesgo de fracturas posteriores, y evaluar el impacto de estas características sobre la calidad de vida de una población de mujeres españolas con osteoporosis establecida.

MÉTODOS

El estudio observacional de la osteoporosis grave (OSSO, por sus siglas en inglés) es un ensayo clínico multinacional, prospectivo y observacional de 12 meses de duración realizado en 6 países europeos y en 469 centros^{28,29}. El criterio de inclusión en el estudio general era una respuesta clínica inadecuada a la farmacoterapia para la osteoporosis definida como: a) pacientes que sufren una nueva fractura por fragilidad clínica o radiológica a pesar de la prescripción de cualquier tratamiento antirresortivo al menos durante 12 meses, y/o b) pacientes que interrumpen cualquier tratamiento antirresortivo debido a la falta de cumplimiento y/o a efectos secundarios. El objetivo era evaluar los cam-

bios en la calidad de vida de estas pacientes.

España participó en el estudio con 54 centros y además realizó un análisis específico a las pacientes con osteoporosis establecida que presentaban un grado mayor de severidad, que se definió tal y como se describe a continuación: pacientes con osteoporosis posmenopáusica establecida según los criterios de la OMS (tener antecedentes de al menos una DMO con una puntuación de $T \leq -2,5$ DE, por debajo de la media para mujeres jóvenes)² y al menos una fractura por fragilidad. Las pacientes eran excluidas si estaban participando en cualquier otro estudio con fármacos no aprobados o si no podían completar el cuestionario. La selección se realizó entre todas las mujeres posmenopáusicas que acudían a consulta habitual (por cualquier motivo) con su médico.

El Comité Ético del Hospital San Carlos aprobó el estudio y todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el mismo y para que se recopilaran sus datos.

Con estas pacientes españolas específicas del estudio OSSO se planificó el subestudio en dos fases. En la primera, el objetivo era la evaluación de la frecuencia de osteoporosis establecida grave, para lo cual se recogieron los datos demográficos y de los factores de riesgo de osteoporosis (como edad, índice de masa corporal, menarquia, edad de la menopausia, número de partos, antecedentes maternos de fractura de cadera, problemas de visión, tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio regular, utilización de los brazos para levantarse, medicamentos asociados con el aumento del riesgo de osteoporosis, antecedentes de uso previo de glucocorticoides, puntuación T de la DMO más antigua conocida, medicación actual para la osteoporosis y número de fracturas previas relacionadas con la osteoporosis). Sólo se recogieron datos de enfermedades concomitantes y fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en sí y/o con el riesgo de caídas.

En la segunda fase, el objetivo era la evaluación de la calidad de vida de las pacientes con la forma grave de la enfermedad en comparación con aquellas con la forma menos grave. Para este análisis se planificó un proceso de emparejamiento entre pacientes con y sin criterios graves

(véase la sección de análisis estadístico para más detalles).

En este estudio se definieron previamente de manera arbitraria tres condiciones clínicamente identificables asociadas con el aumento del riesgo de fractura y que se definieron como “osteoporosis establecida grave”:

1. Fracturas múltiples, definidas como dos o más fracturas previas o antecedentes de fracturas por fragilidad ya diagnosticadas que se iniciaron a los 40 años de edad.
2. Cualquier fractura por fragilidad clínica o radiográfica recién diagnosticada (vertebral o no vertebral) después de al menos 12 meses de prescripción continua de cualquier fármaco aprobado para la osteoporosis.
3. Interrupción permanente de cualquier tratamiento aprobado para la osteoporosis debido a problemas de cumplimiento y/o a efectos secundarios.

La inclusión de esta última condición en la definición de osteoporosis establecida grave se justificó porque, aunque en sí el abandono del fármaco para la osteoporosis no puede considerarse un factor inherente relacionado con la enfermedad, sí puede considerarse una condición externa que claramente puede aumentar el riesgo de sufrir otra fractura, de modo que en los pacientes con aparentemente la misma gravedad inicial dará lugar a un aumento del riesgo.

Los suplementos de la dieta con calcio y vitamina D no se consideraron como fármacos activos para la osteoporosis.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó usando un cuestionario sobre calidad de vida específico de osteoporosis desarrollado por el Grupo de Trabajo sobre Calidad de Vida de la Fundación Europea para la Osteoporosis (QUALEFFO, por sus siglas en inglés)³⁰. El cuestionario consta de 41 preguntas organizadas en 5 dominios: dolor de espalda, función física, función social, percepción del estado de salud general y función mental, con una buena precisión, consistencia y discriminación entre pacientes con fracturas vertebrales y con-

troles³¹. El intervalo de puntuaciones va de 100 (peor de los casos) a 0 (mejor de los casos). Consideramos que el cuestionario QUALEFFO sería una buena herramienta para evaluar la calidad de vida relacionada con el estado de salud incluso en las fracturas vertebrales, así como en otros tipos de fracturas. El cuestionario EuroQoL (EQ-5D) también se administró como una medida genérica de los resultados sobre la salud³². Proporciona un perfil descriptivo sencillo de 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión) y un único índice para evaluar el estado de salud. Cada dimensión comprende tres niveles (sin problemas de salud, problemas de salud moderados y problemas graves de salud), generando así un total de 243 estados de salud teóricamente posibles, que posteriormente se mapean con respecto a un valor del estado de salud (VES). El intervalo del VES varía de 0 a 1, siendo el VES más bajo el peor estado de salud del paciente. El cuestionario EQ-5D también incluye una escala visual analógica (EVA) para la evaluación por parte del paciente, indicando los valores 100 y 0 para el mejor y el peor estado de salud imaginables, respectivamente. La paciente autorrellenaba los cuestionarios.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la cohorte de estudio se evaluaron los datos demográficos y la prevalencia de las condiciones de mayor riesgo. Los resultados cuantitativos se expresaron como la media (DE) o mediana (intervalo), dependiendo de la variabilidad de los datos. El modelo se aplicó a los resultados para evaluar la influencia de cada condición de mayor riesgo en la EVA y la puntuación total del cuestionario QUALEFFO después del ajuste con respecto a los distintos factores.

Además de los análisis descriptivos, también se realizó una comparación de pares relacionados. Se seleccionó un grupo de pacientes con cualquier condición de mayor riesgo y un grupo de controles relacionados sin condiciones de riesgo a partir de la muestra total. La suposición era alcanzar una diferencia de 0,3 en la DE entre

ambos grupos en el cuestionario QUALEFFO (método de la prueba t para variables cuantitativas y la prueba de Wilcoxon de los rangos para los parámetros cualitativos) para obtener una diferencia estadísticamente significativa. El proceso de emparejamiento tenía en cuenta la edad, los años desde la menopausia y el número de años desde la primera prescripción de cualquier medicación antirresorción. Todos los criterios se examinaron durante aproximadamente dos años. Otros factores de riesgo de osteoporosis, así como las puntuaciones de los cuestionarios QUALEFFO y EQ-5D (incluyendo VES y EVA), se compararon entre los grupos relacionados. Se realizará un seguimiento de los pacientes durante 12 meses, con análisis a los 6 y 12 meses.

RESULTADOS

FASE I

Los datos del estudio completo ya han sido publicados^{28,29}. Con respecto a la muestra española, participaron un total de 54 centros de todo el país y se incluyó a 846 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida, con una edad media de 68,8 (7,7) años. La menarquia aparecía a la edad de 13,2 (1,7) años y la menopausia a los 46,5 (5,9). Existían antecedentes de menopausia previa a los 45 años en el 10,3% de las pacientes y el 14% eran núlparas. En el 14,2% existían antecedentes maternos de fractura de cadera. La mediana del número de horas de ejercicio por semana era 0 (intervalo, de 0 a 45). Con respecto al tabaquismo, el 89,1% de las participantes no había fumado nunca y la mediana de consumo de bebidas alcohólicas por semana era de 0 (0 a 24). La mayoría de las pacientes (63,9%) tenía problemas de visión; el 41% necesitaba utilizar los brazos para levantarse de una silla y el 10,4% había tomado previamente glucocorticoides durante al menos 6 meses. El 95% de las pacientes estaba tomando algún tipo de medicación para la osteoporosis (principalmente agentes antirresortivos) en el momento de la entrada en el estudio. Trescientas treinta pacientes (39%) no presentaban ningún criterio de aumento del riesgo y el resto presentaba uno o más factores de aumento del riesgo: 372 (44% de la

cohorte completa) presentaban más de 2 fracturas; 347 (41%) habían sufrido una fractura diagnosticada después de al menos un año de tratamiento continuado para la osteoporosis y 152 (18%) presentaban antecedentes de abandono de cualquier fármaco para la osteoporosis.

El modelo aplicado para evaluar la influencia de cada factor de aumento del riesgo después de realizar el ajuste para otros factores no reveló diferencias estadísticas significativas entre las cohortes en cuanto al EVA y a la puntuación QUALEFFO total ($p = 0,1989$). En pacientes con 2 o 3 factores de mayor riesgo se observó una tendencia no significativa hacia el empeoramiento de las puntuaciones en los diferentes dominios del cuestionario QUALEFFO.

FASE II

Según los criterios predefinidos, se analizaron los resultados de un total de 104 pares de pacientes con factores asociados a osteoporosis establecida grave descritos anteriormente y sin ellos. El 93,6% de las pacientes con osteoporosis establecida y el 85,3% de aquellas con enfermedad grave completó el estudio. Las características se detallan en la tabla 1. Según estos datos, no existían diferencias significativas en la prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis, a excepción del ejercicio (2 horas frente a 0; $p = 0,002$). Con respecto a enfermedades concomitantes al inicio del estudio, aproximadamente el 75% de las pacientes no presentaba patologías. No se observaron diferencias entre los grupos al inicio del estudio.

Más del 90% de las pacientes tomaba uno o más medicamentos para la osteoporosis. El alendronato era el fármaco antirresortivo más empleado (53,6%). En ambos grupos, la proporción de pacientes que tomaba medicación relacionada con el riesgo de osteoporosis era similar (63 en la cohorte con osteoporosis establecida frente a 55 en la de enfermedad grave). La medicación más frecuente en ambas cohortes eran los fármacos antihipertensivos, seguidos de antidepresivos en el grupo con osteoporosis establecida y benzodiacepinas en el grupo con enfermedad grave. Durante el estudio, el 82,7% de los pa-

Tabla 1
Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas en los grupos de pares relacionados

Factores	Grupo sin condiciones de mayor riesgo	Grupo de mayor riesgo
Edad en años, media (DE)	68,4 (6,8)	68,5 (6,7)
DMO, media (DE)	27,5 (401)	27,2 (3,8)
Edad de la menopausia, media (DE)	47,3 (4,5)	47,4 (4,5)
Menopausia prematura (%)	3,9	5,4
Nulípara (%)	13,5	14,8
Fractura de cadera materna (%)	15,5	13,8
Uso de los brazos para levantarse de la silla (%)	36,3	41,6
Horas de ejercicio, mediana (intervalo)*	2 (0-45)	0 (0-21)
Fumadores antiguos o actuales (%)	9,4	8,6
Problemas de visión (%)	60,2	58,8
Uso pasado de esteroides (%)	6,7	11,4
Puntuación T lumbar más antigua, media (DE)	-3,4 (0,8)	-3,3 (0,8)
Años desde la primera fractura, mediana (intervalo)	4 (0-24)	4 (0-34)
Años desde la última fractura, mediana (intervalo)	NA	1 (0-18)
Fármacos actuales para la osteoporosis (%)	94,5	93,6

*p = 0,002. No se observaron otras diferencias estadísticas. DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea; NA: no aplicable.

res relacionados no presentaba fracturas. En 9 pares relacionados, las pacientes graves presentaban una fractura, pero no su equivalente, y ocurría lo contrario en 8 pares, de modo que no encontramos diferencias entre los grupos. La fractura más frecuente era la de antebrazo/muñeca (5 pacientes: 2 en el grupo con enfermedad establecida y 3 en el de enfermedad grave). Las otras fracturas fueron en la pierna, húmero, vértebras (3 pacientes de cada), cadera y pelvis (una paciente de cada). Con respecto a la calidad de vida, según la escala EQ-5D, las pacientes con al menos un factor de mayor riesgo mostraban una tendencia no significativa hacia un

peor VES (p = 0,067), mientras que la autoevaluación EVA del estado de salud era significativamente peor (p = 0,033) en estos sujetos. El dominio de atención personal era el único dominio con diferencia significativa a los 13 meses entre pares relacionados (p = 0,016).

La puntuación total QUALEFFO, detallada en la tabla 2, muestra una diferencia estadísticamente significativa tanto en la puntuación total como en los dominios de función física, función social, percepción del estado de salud general y función mental. Estos datos muestran valores significativamente mayores (peor calidad de vida) en el grupo con cualquier criterio de mayor riesgo.

Tabla 2
Puntuaciones QUALEFFO en grupos relacionados*

	Grupo sin condiciones de mayor riesgo, media (DE)	Grupo de mayor riesgo, media (DE)	Valores de p
Dolor de espalda	46 (26,3)	49,7 (24,7)	0,073
Función física	28,7 (18,8)	34,9 (19,9)	< 0,001
Función social	43,7 (25,6)	49,8 (24,2)	0,006
Percepciones del estado de salud general	61,6 (22,6)	67,3 (22,5)	0,004
Función mental	40,9 (18,1)	43,7 (17,5)	0,0056
Puntuación QUALEFFO total	38,3 (17,4)	43,4 (16,6)	0,001

*Cuanto más bajo es el valor, mejor es la calidad de vida. DE: desviación estándar; QUALEFFO: Grupo de Trabajo sobre Calidad de Vida de la Fundación Europea para la Osteoporosis.

DISCUSIÓN

Este estudio es un estudio transversal en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas establecida que acudieron de forma rutinaria a una consulta ambulatoria especializada, para describir los factores que pueden ayudar a encontrar a aquellas pacientes en las que la osteoporosis establecida presenta una mayor gravedad. Encontramos que el 61% de las pacientes con osteoporosis grave presentaba al menos uno o más factores de aumento del riesgo según los criterios elegidos arbitrariamente en la descripción del estudio: el 44% de la cohorte completa presentaba más de 2 fracturas, el 41% había sufrido una fractura diagnosticada después de al menos un año de tratamiento continuado para la osteoporosis y el 12% presentaba antecedentes de renuncia a cualquier fármaco para la osteoporosis.

La cohorte con osteoporosis establecida presenta una alta prevalencia de dos o más fracturas (44%), lo que coincide con los datos que se encuentran en la literatura. El EPIDOS, un estudio poblacional que evaluaba la presencia de deformidades vertebrales en ancianos³³, también presentó una incidencia muy elevada de fracturas múltiples en pacientes que presentaban al menos una fractura (42%).

También existe un porcentaje elevado de pacientes (53%) con una respuesta inadecuada al tratamiento para la osteoporosis (definida como una fractura después de al menos un año de tratamiento o antecedentes de abandono de un fármaco para la osteoporosis).

Es difícil encontrar una definición adecuada de la respuesta inadecuada a fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. Una aproximación podría consistir en la demostración de una disminución de la DMO a pesar del tratamiento de la osteoporosis¹⁵. Sin embargo, los valores de DMO pueden fluctuar después del primer año de tratamiento debido a un fenómeno de regresión a la media³⁴; además, la eficacia de los fármacos no sólo es achacable al aumento del contenido mineral óseo³⁵. Una definición clínica de respuesta inadecuada podría ser más útil en la práctica diaria³⁶, aunque esta definición no justificaría la aparición de todas las fracturas ya que en los grupos de tratamiento activo de los es-

tudios fundamentales, también aparecían fracturas nuevas. Si consideramos sólo los resultados de los ensayos clínicos con fármacos antirresortivos disponibles en el momento en que se realizó este estudio, el 8% de las pacientes con osteoporosis postmenopáusica y al menos una fractura que fueron tratadas con alendronato presentaba una fractura nueva¹⁷, el 11% o el 18% de las tratadas con risendronato^{18,19} y el 14% de las tratadas con raloxifeno²³.

Hemos encontrado que el 41% de las participantes en nuestro estudio presentaba una fractura nueva en algún punto un año después de la prescripción continuada de fármacos antirresortivos. Este elevado porcentaje puede ser debido en parte al hecho de que los investigadores fueron seleccionados en centros de referencia para osteoporosis, y es posible que la mayoría de las pacientes que responden al tratamiento sean referidas de nuevo a centros de Atención Primaria o a médicos no especialistas. Aún más, las condiciones médicas difieren entre los protocolos de investigación con respecto a la selección de pacientes, al cumplimiento del tratamiento y al seguimiento. Nuestros resultados no pueden compararse con los de otros ensayos clínicos. Aun así, pueden sugerir que debe considerarse la realidad de la práctica clínica cuando se evalúe la eficacia real de cada fármaco.

La interrupción del tratamiento con fármacos para la osteoporosis también se ha incluido en la definición de respuesta clínica inadecuada al tratamiento¹⁸. En nuestro estudio, el 12% de las participantes había interrumpido algún tipo de tratamiento debido a acontecimientos adversos o a problemas de cumplimiento. Este resultado está de acuerdo con las tasas de interrupción del tratamiento con fármacos para la osteoporosis publicadas en otras series^{17-19,23}. En un estudio prospectivo para evaluar el cumplimiento del tratamiento con raloxifeno o alendronato en la práctica clínica, se encontraron tasas de interrupción del 16 y el 26% para cada fármaco, respectivamente³⁷. Esta tasa aparentemente más elevada de abandono de la medicación puede ser debida al mayor porcentaje de interrupciones que se produce durante los tres primeros meses de tratamiento. En otra publicación se encontró que la tasa de interrupción al inicio del tratamiento era

del 19% para raloxifeno y alendronato, y del 26% para el tratamiento hormonal, principalmente debido a acontecimientos adversos³⁸. En nuestro estudio, la recogida retrospectiva de datos puede haber hecho que se pierdan algunas pautas de tratamiento que tuvieron una duración de sólo algunos meses.

Las consecuencias de nuevas fracturas no sólo son el aumento de la morbilidad y la mortalidad, sino también dolor de espalda, incapacidad física y pérdida de capacidad funcional, que tienen un impacto importante además de sobre la calidad de vida de la paciente, también sobre el coste para la sociedad³⁹⁻⁴¹. Por tanto, la disminución de la calidad de vida^{9,13,15,28,29} es un indicador importante cuando se comparan los datos de pacientes con y sin estos factores de riesgo definidos arbitrariamente en nuestro estudio.

Se ha comprobado que el cuestionario QUALEFFO es una herramienta útil para detectar diferencias entre pacientes con y sin fracturas relacionadas con la osteoporosis y una tendencia hacia peores resultados cuantas más fracturas se presenten¹². No podemos demostrar un efecto individual de la respuesta inadecuada o más de dos fracturas sobre la calidad de vida en los resultados generales. La excesiva selección de la población puede haber influido en estos resultados.

Los resultados de seguimiento de un año del estudio global OSSO²⁹ muestran que la incidencia de fracturas durante este año es significativamente mayor en pacientes con un historial de fractura de cadera ($p < 0,001$), en pacientes con comorbilidades ($p = 0,001$) y en aquellas que habían tomado glucocorticoides ($p = 0,002$) o que estaban tomando antidepresivos ($p < 0,001$). Tras los 12 meses de seguimiento la calidad de vida empeora para aquellas mujeres que sufren alguna fractura durante ese período ($p < 0,001$).

Estos resultados van en la misma línea que lo que encontramos en nuestro subestudio, es decir, la mayor comorbilidad y/o el mayor número de fracturas se acompaña de una reducción de la calidad de vida. Por otro lado, los análisis de los pares relacionados ofrecen una perspectiva adicional especialmente en lo relacionado con la calidad de vida. Con el proceso de emparejamiento es posible controlar los fac-

tores que influyen en la evolución de la enfermedad y en la calidad de vida, como la edad, los años desde la menopausia y el tiempo desde la primera prescripción del tratamiento con fármacos antirresortivos. No se observaron diferencias entre los grupos con respecto a otros factores relacionados con la osteoporosis, pero sí se encontraron diferencias significativas en la puntuación total del QUALEFFO y en 4 de sus dominios. Fue imposible aislar la razón de la peor percepción de las puntuaciones del estado de salud y de la calidad de vida en el grupo con cualquier condición de mayor riesgo. Es probable que la presencia de una o múltiples fracturas recientes tenga relación con este aspecto. En cualquier caso, nuestros resultados sugieren que la presencia de fracturas múltiples, la intolerancia a cualquier fármaco para la osteoporosis y/o la aparición de una fractura después de un año de tratamiento se relacionan con una reducción de la calidad de vida. En otras palabras, la osteoporosis establecida no es un estado homogéneo de la enfermedad. Algunas pacientes pueden presentar un riesgo mayor de fracturas futuras y una peor calidad de vida que otras y quizá no todas las pacientes necesitan la misma estrategia. Este estudio tiene algunas limitaciones importantes. En primer lugar, los resultados no pueden aplicarse a mujeres o varones con osteoporosis más jóvenes o de otra raza. En segundo lugar, no puede excluirse el sesgo de recuerdo debido a la información de los factores de riesgo y a los antecedentes de fracturas previas referidos por el propio paciente, a pesar de las indicaciones de que la información aportada por el paciente tiene un elevado nivel de exactitud^{42,43}. En tercer lugar, los factores de riesgo que decidimos examinar en este estudio se eligieron arbitrariamente, por lo que puede que hayamos perdido otros factores que también son importantes. Y, finalmente, la población demasiado seleccionada (pacientes muy concienciados de su enfermedad) podría haber influido sobre estos resultados.

CONCLUSIONES

En resumen, cuando una paciente acude a la consulta con osteoporosis establecida es

muy probable que ya tenga una o más condiciones que puedan posiblemente aumentar el riesgo de fractura. Las pacientes en las que concurren las tres condiciones analizadas en este estudio (fracturas múltiples previas, fracturas por fragilidad recién diagnosticadas e interrupción del tratamiento para la osteoporosis) pueden identificarse como un grupo de individuos con osteoporosis más grave y un riesgo teóricamente mayor de fracturas posteriores; estas pacientes también experimentan un empeoramiento de la calidad de vida. Como consecuencia, este tipo de pacientes deberían considerarse candidatas para un seguimiento más estrecho. Estos resultados abren la posibilidad de la exploración de una gravedad mayor en esta fase de la enfermedad en un intento de mejorar el tratamiento y proponer nuevas estrategias terapéuticas para su uso en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Organización Mundial de la Salud. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: OMS; 1994.
3. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:447-55.
4. Melton LJ III. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1139-41.
5. Gold DT. Osteoporosis and quality of life. Psychosocial outcomes and interventions for individual patients. *Clin Geriatr Med*. 2003;19:271-80.
6. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581-9.
7. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929-36.
8. Hasseriis R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O; European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2003;14:61-8.
9. Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P, Lund B, Transbøl I. Radial and humerus fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation. *Osteoporos Int*. 1993;3:133-7.
10. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Canata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2003;14:520-4.
11. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33:522-32.
12. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15:175-9.
13. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320-3.
14. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Kregge JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1583-7.
15. Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ, Ioannidis G, Petrie A, Goldsmith C, et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:6.
16. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom*. 2003;6:307-14.
17. Josse RG, Sawka AM, Ioannidis G, Murray TM, Sebaldt RJ, Hanley DA, et al. Predictors of early failure of bisphosphonate therapy in patients registered in the Canadian database of osteoporosis and osteopenia (CANDOO). *Calcif Tissue Int*. 2003;72:256.
18. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster D, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev*. 2005;26:688-703.
19. Zafran N, Liss Z, Peled R, Sherf M, Reuveni H. Incidence and causes for failure of treatment of women with proven osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1375-83.
20. NICE Guideline TA087. The clinical effectiveness and cost effectiveness of technologies for the secondary prevention of osteoporosis fractures in postmenopausal women. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=115560>
21. Läkemedelsförmånsnämnden. Forsteo får fortsatt subvention med ny begränsning. Disponible en: http://www.lfn.se/LFNtemplates/Pt-janst_1146.aspx
22. Lems WF, Hamdy NA, Netelenbos JC. Teriparatide: an anabolic drug for the treatment of patients with osteoporosis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:132-7.
23. Oglesby AK, Minshall ME, Shen W, Xie S, Silverman SL. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *J Rheumatol*. 2003;30:1579-83.
24. Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Kregge JH. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum*. 2004;50:4028-34.
25. Jinbayashi H, Aoyagi K, Ross PD, Ito M, Shindo H, Takemoto T. Prevalence of vertebral deformity and its associations with physical impairment among Japanese women: the Hizen-Oshima Study. *Osteoporos Int*. 2002;13:723-30.
26. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1384-92.
27. Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 1999;9:508-15.
28. Jakob F, Marin F, Martín-Mola E, Torgerson D, Fardellone P, Adami S, et al. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM*. 2006;99:531-43.
29. Cooper C, Jakob F, Chinn C, Martín-Mola E, Fardellone P, Adami S, et al. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporos Int*. 2008;19:493-501.
30. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7:36-8.
31. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;10:150-60.
32. Disponible en: <http://www.euroqol.org>. Último acceso: 30 de junio de 2008.
33. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, Roux C, Vergnol JF, Meunier PJ, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone*. 2004;34:362-7.
34. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 2000;283:1318-21.

35. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone*. 2004;34:599-604.
36. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 2002;359:2018-26.
37. Turbí C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Graña J, Miguélez R, 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. *Clin Ther*. 2004;26:245-56.
38. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*. 2003;115:209-16.
39. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Mineral Res*. 1997;12:24-35.
40. Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int*. 2005;16 Suppl 2:S8-17.
41. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int*. 2005;16:1475-80.
42. Ismail AA, O'Neill TW, Cockerill W, Finn JD, Cannata JB, Hoszowski K, et al. Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. EPOS Study Group. European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11:248-54.
43. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. The accuracy of self-reported fractures in older people. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:452-7.