ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A REFRACTURA EN MUJERES CON FRACTURA VERTEBRAL OSTEOPORÓTICA DURANTE 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO

R.J. GARCÍA RENEDO[A], M. MELLA SOUSA[B], M. ANAYA ROJAS[B], J. HERNÁNDEZ ENRÍQUEZ[C], P. GARCÍA PARRA[B], C. FERNÁNDEZ PÉREZ[D] Y P. CANO LUIS[B]

[a]SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA. SANTANDER. ESPAÑA.
[b]SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA. ESPAÑA.
[c]SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL INFANTA ELENA. VALDEMORO. MADRID. ESPAÑA.
[d]SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS. MADRID. ESPAÑA.

Objetivos. Los objetivos de este estudio son analizar las características epidemiológicas de las fracturas vertebrales osteoporóticas no quirúrgicas en mujeres, así como la posible relación que se da entre refractura y la existencia o no de tratamiento preventivo secundario contra la misma tras la primera fractura vertebral en un período de seguimiento de diez años.
Métodos. Se realiza un estudio de cohortes clínicas retrospectivas de un total de 77 mujeres con fractura vertebral osteoporótica no quirúrgica con un tiempo de seguimiento de diez años.
Como variable dependiente se considera el riesgo de refractura y como variables independientes la edad al ingreso, el número de fracturas vertebrales osteoporóticas, los cambios en la actividad de la vida, el dolor de espalda, el tratamiento, el tratamiento previo con corticoides, las benzodiacepinas o psicotrópicos, el tabaco, el consumo de alcohol, el déficit estrogénico, el peso, la vida sedentaria, el déficit visual, la patología tiroidea y la dificultad para levantarse de la silla.
Resultados. El riesgo de nueva fractura vertebral o no vertebral a los 10 años tras la primera fractura es del 26%. Al comparar los riesgos de refractura atendiendo las características epidemiológicas, observamos que el porcentaje de refracturas aumenta con respecto al número de fracturas vertebrales en el primer episodio, siendo del 21,4% en el caso de una fractura vertebral, del 25,4% en el caso de dos fracturas vertebrales y del 50% cuando se trata de tres. La mayoría de las fracturas ocurren tras accidentes dentro de la rutina de la vida diaria. Sin embargo, no todos los pacientes experimentan un restablecimiento completo tras la fractura, ya que alrededor del 35% de estos enfermos sufren síntomas persistentes.
Conclusiones. Los factores relacionados estadísticamente con la refractura son la edad mayor de 70 años, la deprivación de estrógenos y la dificultad para levantarse de la silla. Las pacientes que han recibido tratamiento frente a la osteoporosis tras la primera fractura vertebral tienen menos riesgo de refractura (*odds ratio* [OR]: 0,32) con respecto al grupo que no ha recibido tratamiento alguno frente a la osteoporosis.

PALABRAS CLAVE: fracturas por fragilidad, vertebral, riesgo.

Objectives. This study has aimed to study the epidemiological characteristics of non-surgical osteoporotic vertebral fractures in women and the possible relationship existing between refracture and the existence or non-existence of secondary preventive treatment against it after the first vertebral fracture in a 10-year follow-up period.
Methods. A clinical retrospective study of cohorts of a total of 77 women with non-surgical osteoporotic vertebral fracture with a 10-year follow-up period was performed. The dependent variable was considered to be risk of refracture and independent variables as age on admission, number of osteoporotic vertebral fractures, changes in life activity, back pain, treatment, previous treatment with corticosteroids, benzodiazepines or psychotropics, tobacco, alcohol consumption, estrogen deficit, weight, sedentary lifestyle, visual deficit, thyroid disease and difficulty getting up from the chair.
Results. The risk of a new vertebral or non-vertebral fracture at 10 years after the first fracture is 26.0%. When the risks of refracture are compared according to the epidemiological characteristics, we observe that the percentage of refractures increases in regards to the number of vertebral fractures in the first episode, this being 21.4% in the case of one vertebral fracture, 25.4% in the case of two vertebral fractures and 50% when there are three vertebral fractures. Most of the fractures occur after accidents within the daily life routine. However, not all the patients have complete restablishment after the fracture, since approximately 35% of these patients suffer persistent symptoms.
Conclusions. The factors that are statistically related with refracture are age over 70 years, estrogen deprivation and difficulty getting out of the chair. Patients who received treatment for osteoporosis after the first vertebral fracture have a lower risk of refracture (OR of 0.32) in regards to the group that did not receive any treatment for osteoporosis.

KEY WORDS: fragility fractures, vertebral, risk.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas óseas, y particularmente la osteoporosis, están emergiendo como la «gran epidemia» silente del siglo XXI[1]. Las fracturas vertebrales ocurren espontáneamente o como resultado de un mínimo trauma y son las complicaciones más comunes en los enfermos con osteoporosis. Se ha calculado que a lo largo de la vida cerca de un 25% de las mujeres con más de 50 años sufrirá una o más fracturas vertebrales relacionadas con la osteoporosis[2].

La fractura vertebral es asintomática en 2/3 de los casos, si bien es cierto que las fracturas agudas pueden provocar dolor intenso con necesidad de hospitalización[3]. No todos los pacientes experimentan un restablecimiento completo tras la fractura, ya que alrededor del 35% de estos enfermos sufre síntomas persistentes[4].

Los objetivos de este estudio son:

1. Estudiar el número de fracturas vertebrales osteoporóticas no quirúrgicas en mujeres que nuestro centro de trabajo recibió en 1999, así como las características epidemiológicas de dichas pacientes.

Correspondencia: R.J. García Renedo.
Hospital Marqués de Valdecilla.
39008 Santander. España.
Correo electrónico: rjgarciarenedo@hotmail.com

2. Analizar la posible relación que existe entre refractura (tras una primera fractura vertebral osteoporótica), osteoporosis (medida en términos de factores de riesgo conocidos), tratamiento frente a la enfermedad osteoporótica y la existencia o no de tratamiento preventivo secundario contra la misma tras la primera fractura vertebral en un período de seguimiento de diez años.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un estudio de cohortes clínicas retrospectivas sobre las características epidemiológicas, clínicas y factores de riesgo de un total de 77 mujeres con fractura vertebral osteoporótica no quirúrgica ingresadas durante 1999 en el servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) con un período de seguimiento de diez años.

Como variable dependiente consideramos el riesgo de refractura evaluado durante un período de 10 años. Como variables independientes hemos incluido: edad al ingreso, número de fracturas vertebrales osteoporóticas, cambios en la actividad de la vida diaria tras fractura vertebral, dolor de espalda en la última revisión, tratamiento frente a osteoporosis tras fractura vertebral, tratamiento previo con corticoides, tratamiento con benzodiacepinas o psicotrópicos, si es fumadora habitual, consumo de alcohol habitual, déficit estrogénico por menopausia precoz, peso mayor o menor de 57 kg, vida sedentaria, déficit visual, patología tiroidea, tratamiento osteoporótico previo a la fractura y dificultad para levantarse de la silla.

Los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica analizándose variables epidemiológicas y factores que se asocian a baja masa ósea y que incrementan el riesgo de fractura.

1. Factores que se asocian con baja masa ósea: edad (por encima de 50 años cada década multiplica el riesgo por 2), peso inferior a 57 kg, corticoides, medicación tiroidea, tabaquismo, fractura no asociada a traumatismo de alto impacto.

2. Factores que incrementan el riesgo de fractura: son verdaderos indicadores directos de riesgo de fractura osteoporótica por sí mismos. Se pueden clasificar en factores relacionados con el proceso osteoporótico (fracturas de bajo impacto, peso inferior a 57 kg, corticoides y tabaquismo) y en factores de riesgo de caídas (uso de benzodiacepinas, pobre capacidad visual, dificultad para levantarse de una silla).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los criterios de inclusión fueron: fractura vertebral osteoporótica (baja energía), episodio acontecido durante 1999. En cuanto a los criterios de exclusión fueron: impacto de alta energía, patología tumoral, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo, fractura vertebral quirúrgica.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con la prueba de Chi^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Se cuantificó la magnitud de la asociación con el cálculo de la *odds ratio* y su intervalo de confianza al 95%.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas, por la variable independiente categorizada mediante la prueba de la t de Student para grupos independientes (en comparaciones de una variable con dos categorías) o el análisis de la variancia (en comparaciones de una variable con más de dos categorías).

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

Se ajusta un modelo de regresión logística para estudiar los factores pronósticos independientes de refractura a los diez años.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α inferior a 0,05.

Los paquetes estadísticos utilizados para el análisis fueron SPSS para Windows versión 14.0.

RESULTADOS

La edad media al ingreso fue de 64,71 años (rango 57-74). El 58,4% de las pacientes eran menores de 70 años. Del total de las pacientes, 59 casos presentaban una única fractura vertebral osteoporótica, 14 casos asociaban dos fracturas a distinto nivel y 4 casos tres fracturas a niveles diferentes.

El 5,2% realizaban tratamiento con corticoides previo a la fractura, el 42,9% consumían habitualmente benzodiacepinas o psicotropos, el 13% eran fumadoras activas en el momento de la fractura y el 6,6% eran consumidoras habituales de alcohol.

El 13% refirieron en la historia clínica déficit estrogénico por menopausia precoz, el 5,2% presentaban enfermedad tiroidea, el 10,4% tenían un peso inferior a 57 kg en el momento de la fractura, el 29,9% sufrían alteraciones visuales, el 32,9% refirieron dificultad para levantarse de una silla y el 43,8% afirmaron tener una vida sedentaria (fig. 1).

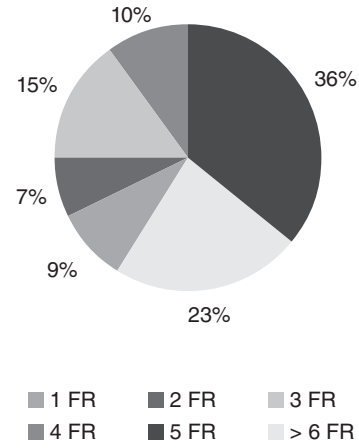

Fig. 1. Factores de riesgo (FR) asociados en la serie de 77 pacientes con fractura vertebral osteoporótica no quirúrgica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

El 87% de las pacientes se trataron con corsé frente al 13% en las que se optó por reposo funcional. El 46,8% de las pacientes refirieron en la última revisión clínica dolor de espalda a nivel de la fractura y el 67,5% comentaron cambios en la actividad de la vida diaria tras la fractura vertebral.

Un 11,7% realizaron tratamiento farmacológico con bifosfonatos, calcio y vitamina D como prevención secundaria frente a una nueva fractura osteoporótica tras el episodio de fractura vertebral. El 2,6% de las pacientes realizaban tratamiento farmacológico frente a osteoporosis previo a la fractura vertebral.

El riesgo de nueva fractura vertebral o no vertebral a los 10 años tras la primera frac-

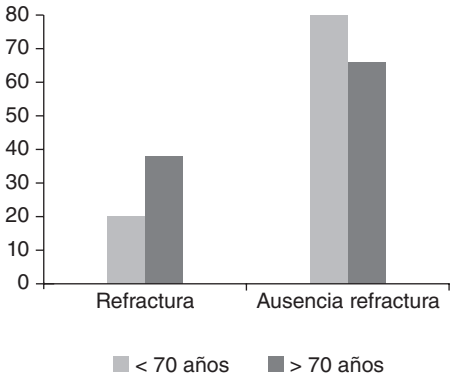

Fig. 2. Incidencia de refractura en relación a la edad en la serie de 77 pacientes con fractura vertebral osteoporótica no quirúrgica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

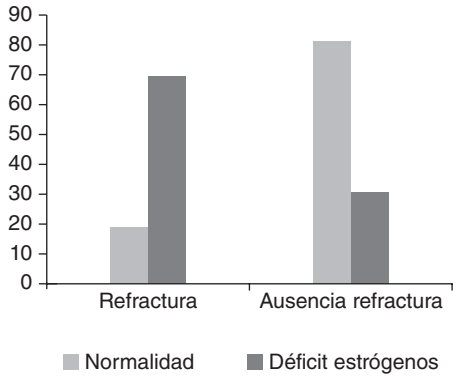

Fig. 3. Incidencia de refractura en relación con el déficit estrogénico en la serie de 77 pacientes con fractura vertebral osteoporótica no quirúrgica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

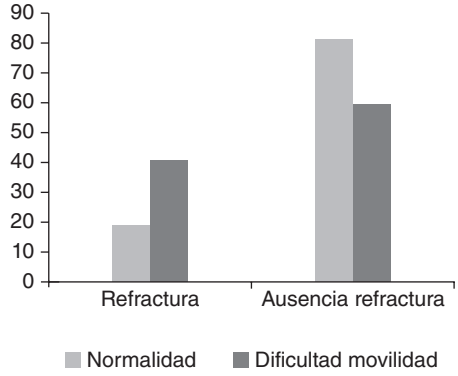

Fig. 4. Incidencia de refractura en relación a la movilidad en la serie de 77 pacientes con fractura vertebral osteoporótica no quirúrgica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

tura es del 26%. Al comparar los riesgos de refractura atendiendo a las características epidemiológicas, si consideramos la edad como factor de riesgo de refractura, observamos que de las 32 pacientes en el grupo de edad de más de 70 años, 11 de ellas presentaron nueva fractura (34,4%) frente a los 9 casos de entre las 45 pacientes con edad menor de 70 años (20%), con $p > 0,001$ (fig. 2).

El porcentaje de refracturas aumenta con respecto al número de fracturas vertebrales en el primer episodio, siendo del 21,4% en el caso de una fractura vertebral, del 25,4% en el caso de dos fracturas vertebrales y del 50% cuando se trata de tres.

De las 67 pacientes tratadas con corsé, 18 de ellas sufrieron nueva fractura vertebral (26,9%), y en los 10 casos en los que se realizó reposo se produjeron 2 refracturas (20%). Del total de 52 pacientes que refirieron cambios en sus actividades de la vida diaria, 16 de ellas sufrieron nueva fractura vertebral tras la primera (30,8%).

El 50% de las pacientes que recibían tratamiento con corticosteroides sufrieron nuevas fracturas frente al 24,7% de las que no lo recibían.

La tasa de refractura en el grupo de consumidoras de benzodiacepinas o psicotrópicos fue del 30,3 frente al 22,7% del grupo de no consumidoras. No encontramos diferencias significativas en nuestro estudio en la incidencia de refractura en las consumidoras de tabaco y alcohol frente a las no consumidoras, el peso, el déficit visual y la patología tiroidea.

El 70% de las pacientes que padecía déficit estrogénico en el momento de la primera fractura osteoporótica sufrieron una nueva fractura vertebral o no vertebral, frente al 19,4% de las pacientes que no presentaban tal déficit, observándose 9,62 veces más refractura en déficit de estrógenos que en el caso de no déficit ($p < 0,005$) (fig. 3).

Entre las 9 pacientes que recibieron tratamiento farmacológico frente a la osteoporosis sólo en 1 de ellas se produjo nueva fractura (11,1%), en comparación con las 68 pacientes del grupo que no recibieron tratamiento donde 19 pacientes (27,9%) sufrieron nuevas fracturas osteoporóticas ($p > 0,001$).

Previamente a la fractura vertebral del 97,4% de las pacientes que no tomaban tratamiento frente a la osteoporosis, presentaron una tasa de refractura del 25,3%.

Del total de las pacientes que padecían alteraciones en la capacidad de marcha y movilidad, el 41,7% presentaron nueva fractura vertebral o no vertebral frente al 18,4% en el grupo que no tenían tal discapacidad ($p < 0,005$) (fig. 4).

DISCUSIÓN

En relación con la edad como factor de riesgo de refractura, observamos que la incidencia de refracturas en el grupo de mayores de 70 años es del doble (OR: 2,095) respecto del grupo de menor edad, si bien no existe una asociación estadísticamente significativa. Los traumatismos de baja energía son de mayor importancia en la mujer a medida que avanza la edad, siendo este riesgo para el hombre también importante, aumentando en los últimos años debido al envejecimiento de la población, por la mayor incidencia de fracturas relacionadas con la edad, así como por una mayor frecuencia de osteoporosis en hombres jóvenes[5,6].

El porcentaje de refracturas aumenta sensiblemente en relación directa con respecto al número de fracturas vertebrales en el primer episodio, no siendo estadísticamente significativa la relación[7]. Para que pueda apreciarse radiológicamente una reducción del volumen óseo a nivel vertebral debe perderse al menos un 30% del tejido esquelético[8].

El análisis estadístico de nuestro estudio refleja una mayor incidencia de nueva fractura en pacientes que utilizaron corsé (67 pacientes) respecto a los que no lo usaron (10 pacientes), pudiendo explicarse estos resultados por la disparidad del número de pacientes en cada grupo en nuestra muestra.

En aquellos pacientes en los que la fractura vertebral osteoporótica supuso un cambio en la actividad de la vida diaria, se observó un índice de refractura del doble (del 30,8 frente al 16%), aunque sin significación estadística.

Uno de los aspectos más relevantes del estudio era señalar la importancia del tratamiento de la osteoporosis tras la primera fractura, lo cual queda reflejado mediante una menor incidencia de refractura en aquellos pacientes que realizaron tratamiento preventivo secundario (el 11,1 frente al 27,9 %, OR: 0,32) durante los diez años de seguimiento de nuestro estudio. Aunque la asociación no es estadísticamente significativa, estos resultados son muy orientativos.

Existe una mayor incidencia de refractura en aquellos pacientes que realizaban tratamiento previo con corticoides (OR: 3,056), lo que apoya la asociación ya conocida entre el uso de corticoides y la osteoporosis[9].

En cuanto al uso de benzodiacepinas o psicotropos, se objetiva un pequeño aumento de refractura del grupo que las tomaba respecto al que no.

El tabaco y el consumo habitual de alcohol en nuestro estudio no actúan como factores de riesgo de refractura osteoporótica, a diferencia de lo publicado por la literatura. En nuestra opinión esto se debe al bajo tamaño muestral de ambos grupos.

Las pacientes con déficit estrogénico en el momento de la primera fractura osteoporótica vertebral tienen 9,62 veces más probabilidad de refractura respecto al grupo sin déficit estrogénico, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p = 0,02$).

El peso inferior a 57 kg, el déficit visual y la patología tiroidea no aumentan el riesgo de nueva fractura en nuestra serie.

El 50% de las pacientes que tomaban tratamiento contra la osteoporosis previo a la primera fractura presentaron nueva fractura en los diez años siguientes, frente al 25% de nueva fractura en las no tratadas de forma primaria. Esto induciría a pensar que no es adecuado tratar de forma primaria la osteoporosis. Sin embargo, en nuestra opinión, estos datos no tienen valor, no sólo porque no son estadísticamente significativos, sino también porque solamente dos pacientes de las 77 de la muestra estaban tratadas de forma primaria frente a la osteoporosis.

Se encuentra significación estadística ($p = 0,033$) de aparición de nueva fractura en el grupo de pacientes con dificultad para levantarse de una silla respecto a las que no la presentan, con una OR de 3,175.

Otra de las dificultades es la falta de relación entre fracturas vertebrales y repercusión clínica, ya que sólo son sintomáticas un tercio de las fracturas, y de éstas, sólo una quinta parte requieren hospitalización, lo que dificulta la valoración de su coste económico[10].

Dado que el 80% de las deformidades de suaves a moderadas no están asociadas a síntomas, algunos autores creen que no deben ser interpretadas como fracturas reales, sino simplemente como factores de riesgo para las fracturas[11,12]. De esta manera, se ha denominado «fracturas falsas» a un 15-20% de reducción de la altura vertebral en cuña[13].

Por otra parte, casi la mitad de los paciente con un 20-25% de «deformidades» tiene un contenido mineral óseo por encima del 90% de los pacientes con fracturas reales[14]. De este modo, la presencia de dos deformidades en mujeres o tres en varones es lo mínimo necesario para definir una fractura vertebral clínica[15].

Los tipos de costes a considerar son los directos y los indirectos derivados de la enfermedad[16]. Entre los primeros se incluyen los costes propiamente sanitarios (ingresos hospitalarios, consulta externa, etc.) y aquéllos derivados de otras atenciones necesarias para el bienestar del paciente, tales como servicios sociales, atención domiciliaria o cuidados informales[17]. Los costes indirectos son los derivados de la reducción de capacidad de producción por la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad, que afectan tanto a los pacientes como a sus familiares[18-20]. También se deben añadir los costes intangibles, entre los cuales llaman la atención la pérdida de calidad de vida y alteraciones de las funciones.

Existe una interesante correlación negativa entre las fracturas vertebrales y una buena calidad de vida[21]. Un estudio realizado a nivel europeo demuestra que en una escala de depresión con una fractura se afecta en el 10,9 y aumenta al 15,6 cuando hay más de una fractura vertebral[22].El índice de actividad física fue más diferente entre normales y osteoporóticos de los 40 a 59 años ($p < 0,0375$) que en mayores de 80 años ($p < 0,080$).

Por último, y respecto a la calidad de vida, cabe decir que la mayoría de las fracturas ocurren tras accidentes dentro de la rutina de la vida diaria. Sin embargo, no todos los pacientes experimentan un restablecimiento completo tras la fractura, ya que alrededor del 35% de estos enfermos sufren síntomas persistentes[23,24].

Creemos que muchos de nuestros resultados que carecen de significación estadística (aunque son muy orientativos) son debidos al bajo tamaño de muestra del grupo de prevención secundaria de osteoporosis tras fractura vertebral. Esto demuestra la baja tendencia que en 1999 existía en nuestro medio para tratar la osteoporosis tras una primera fractura vertebral osteoporótica.

Tabla 1

Factores relacionados estadísticamente con la refractura

Variables	p	OR ajustado	IC OR 95%	
Edad > 70	0,578	1,449	0,392	5,356
Dificultad de movilidad	0,007	3,218	0,872	11,878
Deprivación de estrógenos	0,006	10,037	1,940	51,923

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

CONCLUSIONES

1. Los factores relacionados estadísticamente con la refractura son la edad mayor de 70 años, la deprivación de estrógenos y la dificultad para levantarse de la silla. Si ajustamos un modelo de regresión logística con estas variables las dos últimas se comportan como variables pronósticas (tabla 1).
2. Aunque estadísticamente no sea significativo, las pacientes que han recibido tratamiento frente a la osteoporosis tras la primera fractura vertebral tienen menos riesgo de refractura (OR: 0,32) que las del grupo que no han recibido tratamiento alguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL, López AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. En: The global burden of disease and injury series. Vol. II. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
2. Sosa M, Gómez de Tejada MJ. Epidemiología de la fractura vertebral. En: La fractura vertebral en la práctica clínica. Monografías del fondo editorial de la FHOEMO; 2005. p. 1.

3. Rapado A. Tratamiento integral de las fracturas vertebrales. Rev Esp Metab Óseas. 1996;5:50-5.
4. Ettinger B, Black DM, Mitlak DH. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with treatment. JAMA. 1998;282:637-45.
5. NIH Concesus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
6. Woo C, Chang LL, Ewing SK, Bauer DC. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. J Am Geriatr Soc. 2008;56(7):1171-6.
7. Ross PD, Davis J, Epstein R, Wasnich R. Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidene in women. Ann Intern Med. 1991;114:919-23.
8. Liberman UA, Weis SR, Broll J. Normal criteria between osteoporosis and osteopenia. N Engl J Med. 199;333:1437-43.
9. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Asses. 2007;11:1-256.
10. Rapado A. Epidemiology of the osteoporosis in Spain bone. 2001;(3):2919-31.
11. Heany RP, Avioly LV, Chensnut CH, Lappe J. Osteoporotic bone fragility. JAMA. 1989;261: 2986-90.
12. Health and Public Policy Comitee. Radiologic Methods to evaluatebone mineral content. Ann Intern Med. 1994;127:908-11.
13. Díaz Curiel M. Cuantificación de la masa ósea. Ann Intern Med. 1990;7:443-5.
14. Yang Z, Griffith JF, Leung PC, Lee R. Effect of osteoporosis on morphology and mobility of the lumbar spine. Spine. 2009;34(3):E115-21.
15. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, Weber K, Boonen S. Whom to treat? The contribution of vertebral X-rays to risk-based algorithms for fracture prediction. Results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2006;17(9):1369-81.
16. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendroante, etidronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Asses. 2005;9:1-160.
17. Rabenda V, Hanssens L, De Ceulaer F, Reginster JY. Is there any interest in combining treatments in osteoporosis? Curr Rheumatol Rev. 2005;1:49-55.
18. Fleurence RL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. Osteoporos Int. 2006;17:29-40.
19. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caullin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis Int. 2002; 13:841-57.
20. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization. 2001.
21. Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, Oeki M, Okano T, Teshima R. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. Osteoporos Int. 2009;20(5):695-702.
22. Rodríguez Álvarez J, Serra Resach JA. El problema socioeconómico y sanitario de las fracturas de cadera del anciano. En: Fernández Portal L, editor. Madrid: Medical and Marketing comunications; 2001. p. 339-46.
23. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab. 2009;27(5): 620-8.
24. Barbagallo M, Domínguez LJ, Maugeri D, Isaia G, Silvestri S, Bevilacqua M, et al; ICARO Study Group. Quality of life in osteoporotic women with inadequate clinical response to antiresorptive drugs: results from the ICARO study. Aging Clin Exp Res. 2007;19 3 Suppl:24-7.