

Naranjo A<sup>1</sup>, Ojeda S<sup>1</sup>, Hernández-Beriaín JA<sup>2</sup>, Talaverano S<sup>3</sup>, Nóvoa-Medina J<sup>2</sup>, Álvarez F<sup>4</sup> y grupo ToARCan

1 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

2 Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria

3 Hospital Dr. Molina Orosa - Lanzarote

4 Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria - Tenerife

## Empleo de bisfosfonatos en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide; resultados de un estudio multicéntrico

Correspondencia: Antonio Naranjo - c/Barranco de la Ballena, s/n - 35010 Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas (España)

Correo electrónico: anarher@gobiernodecanarias.org

Fecha de recepción: 13/04/2015

Fecha de aceptación: 11/06/2015

### Resumen

**Objetivos:** El objetivo del estudio fue analizar el empleo de bisfosfonatos en mujeres con artritis reumatoide (AR) de las Islas Canarias.

**Material y métodos:** Estudio observacional multicéntrico en el que se incluyeron mujeres con una edad igual o superior a 50 años. En una única visita se recogieron variables demográficas y de la AR, antecedente de fractura por fragilidad, uso de corticoides, realización de densitometría ósea (DXA) y tratamiento actual con bisfosfonatos. Se empleó una herramienta FRAX<sup>®</sup> simplificada y se aplicó la recomendación de profilaxis de osteoporosis por corticoides del *American College of Rheumatology* (ACR).

**Resultados:** Se incluyeron 192 mujeres con edad promedio de 62 años. Un total de 91 (48%) pacientes recibían corticoides; 17 de ellas (9%) habían sufrido fractura; a 123 se les había realizado DXA (66%); y 52 (28%) tomaban bisfosfonatos (el 70% de las pacientes con osteoporosis o fractura y el 45% de aquellas con criterios de profilaxis de osteoporosis por corticoides). Los factores asociados de manera significativa con el empleo de bisfosfonatos fueron la edad, la duración de la enfermedad, el cuestionario de capacidad funcional HAQ, el riesgo de fractura determinado por FRAX<sup>®</sup>, el tratamiento con corticoides, el antecedente de fractura y la realización previa de DXA. En el estudio multivariante sólo se asociaron de manera significativa la DXA ( $p=0,03$ ) y el antecedente de fractura ( $p=0,02$ ).

**Conclusiones:** En las mujeres postmenopáusicas con AR de las Islas Canarias la prescripción de bisfosfonatos podría adecuarse mejor a las guías, especialmente en pacientes que reciben tratamiento con corticoides.

**Palabras clave:** *artritis reumatoide, osteoporosis, fractura, bisfosfonatos, densitometría ósea.*

## Use of bisphosphonates in postmenopausal women with rheumatoid arthritis; results of a multicentre study

### Summary

**Objective:** The objective of this study was to analyse the use of bisphosphonates in women with rheumatoid arthritis (RA) in the Canary Islands.

**Material and methods:** This multicentre observational study included women aged 50 years or over. At a single visit, demographic variables and those relating to the RA, history of fragility fractures, use of corticoids, performance of bone densitometry (DXA) and current treatment with bisphosphonates were recorded. The simplified FRAX<sup>®</sup> tool was used and the recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the prophylaxis of osteoporosis with corticoids were applied.

**Results:** 192 women were included, with an average age of 62 years. A total of 91 (48%) patients were receiving corticoids; 17 of these (9%) had suffered a fracture; 123 (66%) had had a DXA; and 52 (28%) were taking bisphosphonates (70% of the patients with osteoporosis or fracture and 45% of those with criteria for prophylactic use of corticoids for osteoporosis). Those factors having a significant association with the use of bisphosphonates were age, duration of the disease, the HAQ functional capacity questionnaire, the risk of fracture determined by FRAX<sup>®</sup>, treatment with corticoids, history of fracture and the previous performance of DXA. In the multivariate study only the DXA ( $p=0.03$ ) and history of fracture ( $p=0.02$ ) were significantly associated.

**Conclusions:** In postmenopausal women from the Canary Islands with RA the prescription of bisphosphonates could conform better to the guidelines, especially in patients receiving treatment with corticoids.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, osteoporosis, fracture, bisphosphonates, bone densitometry.*

### Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un incremento del riesgo de osteoporosis (OP) y de fractura. La prevalencia de osteoporosis en la AR se sitúa entre el 17% y el 32% en columna y entre el 15% y el 36% en cadera<sup>1,2</sup>. Además de los factores de riesgo clásicos, la propia enfermedad y el empleo de corticoides se consideran factores independientes de riesgo de fractura, tal y como viene recogido en la herramienta FRAX<sup>®</sup>. En el seguimiento clínico del paciente con AR, el reumatólogo tiene en cuenta las guías de manejo de la OP<sup>4,5</sup>, así como las guías de profilaxis de osteoporosis inducida por corticoides<sup>6,7</sup>.

El presente estudio analiza el empleo de bisfosfonatos en mujeres postmenopáusicas con AR en la práctica clínica.

### Material y métodos

Se realizó un estudio observacional multicéntrico llevado a cabo en 5 hospitales de las Islas Canarias (4 hospitales universitarios y 1 hospital comarcal), incluyendo pacientes consecutivos atendidos en Reumatología. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, y las pacientes dieron el consentimiento por escrito. Los criterios de inclusión fueron: mujeres con 50 o más años atendidas en consulta con el diagnóstico de AR (criterios 1997 y/o 2010). Criterio de exclusión fue que la artritis fuera de menos de 6 meses de evolución.

La recogida de los datos se realizó en una única visita por el médico que atiende regularmente al paciente. Así, los datos recogidos fueron los siguientes: edad del paciente, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia o no de factor reumatoide, manifestaciones extraarticula-

res, enfermedad erosiva, realización de DXA, antecedentes de fractura por fragilidad después de los 50 años, toma de corticoides, duración y dosis, y tratamiento con bisfosfonatos. Asimismo se recogieron tratamientos modificadores de enfermedad (FAME) y biológicos en la visita actual. El paciente cumplimentó el cuestionario de capacidad funcional *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)<sup>8</sup>. Se cuantificó el riesgo de fractura mediante un FRAX<sup>®</sup> simplificado empleando la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el antecedente de fractura por fragilidad después de los 50 años, la AR y el uso de corticoides. La razón de emplear un índice FRAX<sup>®</sup> simplificado fue el no disponer de todos los datos necesarios, como el antecedente familiar de fractura de cadera en progenitores, ingesta de alcohol o menopausia precoz. Se estableció peso y talla de 60 y 160 a fin de obtener un IMC de 23,4 para todas las pacientes.

Se analizó el porcentaje de pacientes en tratamiento con bisfosfonatos y se aplicaron los criterios del ACR de la profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides<sup>7</sup>; brevemente, son candidatas a bisfosfonatos todas las mujeres postmenopáusicas o mayores de 50 años con AR y corticoides, excepto las que presentan un riesgo de fractura mayor por FRAX<sup>®</sup> menor del 10% y además una dosis menor de 7,5 mg/d de prednisona, y que no presenten osteoporosis por DXA ni historia de fractura por fragilidad.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con pruebas paramétricas y no paramétricas para comparación de grupos. Las diferencias entre hospitales se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Para analizar los factores asociados al empleo de bisfosfonatos se empleó un modelo multivariante de regresión múltiple con aquellos

parámetros con significación estadística en el análisis bivariable. Se empleó el SPSS (*Statistical Package for Social Sciences* versión 15.0) y la significación estadística se situó en  $p < 0,05$ .

## Resultados

El trabajo de campo se realizó entre marzo de 2013 y marzo de 2014. Se incluyeron 192 mujeres cuyas características se exponen en la tabla 1.

Recibía corticoides en la visita el 48% de las pacientes, con dosis promedio de 6 mg de prednisona (desviación estándar -DE-, 2,8 mg); el 27% del total tomaba  $\geq 5$  mg y al menos durante 3 meses.

El riesgo promedio de fractura, medido por FRAX® en 185 pacientes, fue  $8,2 \pm 7,3\%$  para fractura mayor y  $3,5 \pm 5\%$  para fractura de cadera. En 149 pacientes (77%), el riesgo de fractura mayor fue menor del 10%, en 23 pacientes (12%) se situó entre el 10% y el 20%, mientras que en 20 pacientes (10%) fue superior al 20%. El riesgo de fractura de cadera fue mayor del 3% en 46 pacientes (24%).

Se había realizado la DXA al 66% de las pacientes con un rango por hospitales del 36% al 87% ( $p < 0,001$ ), siendo el resultado de osteoporosis en el 26%, baja masa ósea en el 49% y normal en el 24%. En comparación con las pacientes que no tenían DXA, las pacientes sometidas a la prueba tenían con mayor frecuencia un riesgo de fractura mayor  $> 20\%$  (3% vs. 12%;  $p = 0,04$ ).

En la visita actual recibía bisfosfonatos el 28%, con un rango del 14% al 39% por hospitales ( $p = 0,09$ ). En la tabla 2 se expone la distribución de las pacientes en tratamiento con y sin bisfosfonatos y los factores asociados.

Tomaban bisfosfonatos 33 de los 88 pacientes (37%) en tratamiento con corticoides. Cumplían criterio ACR para profilaxis de la OP por corticoides 44 pacientes, de las cuales estaban con bisfosfonatos 20 pacientes (45%). Recibían bisfosfonatos 21 de los 30 casos (70%) con osteoporosis por DXA y 12 de los 17 casos (70%) con fractura previa. En 9 pacientes se daba más de una de dichas condiciones.

Se observó una asociación significativa del tratamiento con bisfosfonatos con la edad, la duración de la enfermedad, la discapacidad medida por HAQ, el riesgo de fractura medido por FRAX®, el antecedente de fractura por fragilidad (OR 9,86; IC 95%: 9,26-10,47), el tratamiento con corticoides (OR 2,49; IC 95% 2,15-2,83) y la realización de DXA (OR 9,59; IC 95%: 9,04-10,14) (Tabla 2). En el estudio multivariante, en el que la variable dependiente fue el empleo de bisfosfonatos, sólo fueron significativos la DXA ( $p = 0,03$ ) y el antecedente de fractura ( $p = 0,02$ ).

## Discusión

El estudio multicéntrico que presentamos es una fotografía de la práctica real del abordaje de la osteoporosis en pacientes con AR en seguimiento por el reumatólogo. Se observa una significativa diferencia en la solicitud de DXA entre hospitales, siendo menos marcada la diferencia en el empleo de bisfosfonatos. La solicitud de DXA es más frecuente en pacientes de mayor riesgo de fractura, hecho comunicado en un estudio con mujeres japonesas con AR<sup>9</sup>. El uso de

bisfosfonatos en nuestro estudio se asoció a la realización de DXA y al antecedente de fractura, pero no al riesgo determinado por el FRAX® ni al empleo de corticoides tras el análisis multivariante. Así, algo menos de la mitad de las pacientes con criterio de profilaxis de la osteoporosis por corticoides estaba con un bisfosfonato, cifra similar a la comunicada en un estudio norteamericano<sup>10</sup>. La guía de la Sociedad Española de Medicina Interna establece tratamiento como profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides en mujeres postmenopáusicas si van a recibir o están recibiendo  $> 5$  mg/día de prednisona o equivalente durante más de 3 meses<sup>6</sup>. Por su parte, el consenso de la Sociedad Española de Reumatología aconseja medidas preventivas a los pacientes que vayan a tomar dosis equivalentes a  $\geq 5$  mg/día de prednisona durante más de 3 meses, reservando el tratamiento farmacológico para los pacientes con algún factor de riesgo<sup>4</sup>. Ambos consensos no son específicos para pacientes con AR.

En el estudio CANAL se incluyeron mujeres postmenopáusicas de Atención Primaria con edad media de 63 años remitidas a DXA, el FRAX® promedio para fractura mayor fue 6,1% en el subgrupo de Canarias<sup>11</sup>, mientras que en el presente estudio con AR el FRAX® promedio fue 8,2%. El porcentaje de mujeres tratadas en el grupo canario del estudio CANAL fue del 28%, exactamente el mismo que las pacientes con AR del presente estudio, a pesar de que el riesgo de fractura en la AR es mayor. Los resultados de nuestro trabajo sugieren que en ausencia de DXA, la prescripción de bisfosfonatos en la AR no es la adecuada al no valorarse como debiera el riesgo de fractura ni la toma de corticoides. Dos estudios han analizado la prescripción de tratamiento para la osteoporosis en mujeres de todas las edades con AR, oscilando entre el 22 y el 32%<sup>12,13</sup>. Un estudio japonés con 3.970 pacientes con AR encontró que sólo el 44% de aquellos con alto riesgo tenía prescrito un bisfosfonato<sup>9</sup>, cifra similar a la del estudio norteamericano CORRONA<sup>13</sup>, así como a la de nuestro estudio, donde el 50% de las mujeres con FRAX superior al 10% recibían bisfosfonatos.

El presente estudio tiene varias limitaciones: no se recogieron todos los factores de riesgo de fractura, tales como fractura de cadera de los progenitores, alcohol, bajo peso, menopausia precoz u otras causas de osteoporosis secundaria. Además, el riesgo de fractura calculado con la herramienta FRAX® es una simplificación del original; se ha comunicado que otras herramientas más simples predicen el riesgo de fractura de manera similar al FRAX®<sup>14</sup>. En cualquier caso, esta herramienta simplificada pudiera errar siempre por infraestimación el riesgo de fractura. Por otro lado, consideramos relevante de nuestro estudio el hecho de que representa una muestra significativa de pacientes de 5 hospitales atendidos en la práctica clínica real.

En conclusión, en las pacientes con AR mayores de 50 años de las Islas Canarias la prescripción de bisfosfonatos por los reumatólogos presenta áreas de mejora, especialmente en la valoración del riesgo de fractura y en la profilaxis de la osteoporosis inducida por corticoides.

Tabla 1. Características de las pacientes incluidas. Los datos se expresan como n (%), salvo otra indicación

		<b>N válido</b>
Edad media, años: media (DE)	62 (8)	192
Duración media de la enfermedad, años: media (DE)	11 (8)	192
Factor reumatoide positivo	156 (81)	192
AR erosiva	97 (54)	178
HAQ: media (DE)	0,96 (0,7)	188
Manifestaciones extraarticulares (*)	31 (17)	182
Artritis en remisión por DAS28 (**)	72 (37)	172
Tratamiento con FAME (***)	179 (93)	192
Tratamiento con biológicos	61 (31)	192
Tratamiento con corticoides	91 (48)	188
Fumadoras actuales	24 (12)	188
Fractura por fragilidad después de los 50 años	17 (9)	183
Densitometría ósea realizada	123 (66)	185
Tratamiento con bisfosfonatos	52 (28)	186

(\*) Fibrosis pulmonar o vasculitis o Síndrome de Sjögren o nódulos reumatoides.

(\*\*) *Disease activity index* <2,6.

(\*\*\*) Fármacos modificadores de enfermedad.

Tabla 2. Comparativa de dos grupos de pacientes en función del tratamiento con bisfosfonatos

	<b>Grupo con bisfosfonatos N=52</b>	<b>Grupo sin bisfosfonatos N=134</b>	<b>p</b>
Edad, media (DE)	65,7 (8)	60,7 (7)	<0,001
Duración de la enfermedad, años, media (DE)	14 (9)	10 (8)	0,02
AR erosiva, N (%)	35 (67)	65 (48)	0,06
HAQ, media (DE)	1,23 (0,7)	0,84 (0,6)	0,001
FRAX® fractura mayor, media (DE)	12,0 (9)	6,4 (6)	<0,001
FRAX® fractura de cadera, media (DE)	5,9 (6)	2,4 (4)	<0,001
Tratamiento con corticoides, N (%)	33 (63)	55 (41)	0,04
Densitometría ósea realizada, N (%)	48 (92)	74 (55)	<0,001
Fractura por fragilidad, N (%)	12 (23)	4 (3)	<0,001

**Agradecimientos:** A Carmen Alonso, por tareas administrativas, y a Teresa Guzmán por el apoyo logístico.

**Financiación:** Este estudio cuenta con una beca de AbbVie (ACA-SPAI-12-17). AbbVie no ha participado en la redacción del resumen o de la decisión de enviarlo.

**Grupo ToARCan (Tratamiento por objetivo de la artritis reumatoide en Canarias):** Antonio Naranjo, Félix Francisco, Soledad Ojeda, Juan Carlos Quevedo, Carlos Rodríguez-Lozano, Laura Cáceres (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín); José Ángel Hernández-Beriaín, Javier Nóvoa-Medina, Sergio Machín, (Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria); Sigrid Talaverano, José Adán Martín (Hospital Dr. Molina Orosa, Lanzarote); Esmeralda Delgado, Elisa Trujillo, Beatriz-Rodríguez Lozano, Lorena Expósito, María Vanesa Hernández (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife); Fátima Álvarez, Laura Magdalena Armas (Hospital Universitario NS Candelaria, Tenerife).

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación a este trabajo.

### Bibliografía

- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis-results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582-9.
- Disponibile en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp> [consultado 2 de septiembre de 2014].
- Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;76:357-79.
- Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. National Osteoporosis Foundation.
- Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, Gonzalez Macias J, Farrerons Minguella J, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2008;208:33-45.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20:2116-22.
- Furuya T, Hosoi T, Saito S, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1105-11.
- Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. There is still a care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:347-51.
- Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E. Manejo de la osteoporosis en atención primaria antes y después del resultado de la densitometría; tratamiento instaurado versus tratamiento recomendado en los consensos (estudio CANAL). *Reumatol Clin* 2013;9:269-73.
- Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgereit F, Dreher R, et al. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study). *Z Rheumatol* 2011;70:793-8.
- Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of north america (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol* 2009;15:155-60.
- Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JV, Bech M, Hermann AP, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone* 2013;56:16-22.