

Jódar Gimeno E

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Quirón Madrid

Identificación del paciente con alto riesgo de fractura

Correspondencia: Esteban Jódar Gimeno - Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica - Hospital Quirón Madrid - Diego Velázquez, 2 - 28223 Pozuelo de Alarcón - Madrid
Correo electrónico: ejodar.mad@quiron.es

En un momento en el que hemos avanzado enormemente en el conocimiento de la historia natural de la osteoporosis y de los fármacos que empleamos en su tratamiento, se hace necesario identificar a los pacientes con más riesgo para centrar en ellos los recursos diagnósticos y terapéuticos antes de que su complicación final, la fractura, aparezca. Esto es especialmente relevante en un entorno de recursos finitos donde éstos deben situarse en la población que más se beneficie de ellos. Ocurre además que hoy conocemos también mejor los potenciales riesgos y limitaciones de algunos tratamientos –por ejemplo los anti-catabólicos potentes sobre los que carecemos de datos de seguridad más allá de 10 años de tratamiento, o los anabólicos que se consideran indicados durante un máximo de dos años– por lo que precisamos saber en qué momento de la historia natural de la enfermedad el riesgo global de la paciente es suficientemente relevante para iniciar un tratamiento adecuado.

Además, también en los últimos años, hemos progresado mucho en la comprensión del papel de la baja densidad mineral ósea (DMO) en la génesis de la fractura osteoporótica. Sabemos que las fracturas pueden aparecer en sujetos sin criterios densitométricos de osteoporosis y, a la inversa, muchos pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis no sufren fracturas. Esto ha permitido el desarrollo de modelos que integran la información aportada por diferentes factores de riesgo independientes para el desarrollo de fractura osteoporótica con las que calcular el riesgo absoluto de fractura en los próximos años. Esta información sobre el riesgo absoluto de fractura en los próximos 5 o 10 años ha recibido importan-

tes críticas por su imprecisión en algunas poblaciones pero, desde luego, supone un avance a la hora de dar un valor absoluto que es mucho más informativo para los pacientes y para médicos no expertos en osteoporosis que conceptos como el *T-score*, el gradiente de riesgo o el riesgo relativo. También permiten estas fórmulas el cálculo de los umbrales en los que determinadas intervenciones diagnósticas –por ejemplo solicitar una densitometría– o terapéuticas –iniciar un determinado tratamiento– resultan coste-efectivas.

Sucede además que el cribado universal de la osteoporosis mediante densitometría no es factible por una desfavorable relación coste-beneficio por su escasa sensibilidad (ver más adelante). Además, como ya se ha mencionado, el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis debe establecerse a partir de una valoración integral del riesgo de fractura y no sobre la medida aislada de la DMO¹⁻⁸.

Algunos de los principales determinantes del riesgo de fracturas son:

- El valor de DMO normalizado (*T-score*): por cada desviación estándar (DE) el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un rango de 1,5 a 2,0 veces (2,6 para medidas en la cadera).
- Los marcadores de remodelado, donde se encuentren disponibles, cuya elevación es un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la DMO (riesgo relativo 2), aunque no se ha constatado en todos los estudios.
- Los factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la DMO (Tablas 1 a 3), y cuyo valor predictivo combinado supera al de la medida de DMO (particularmente en la predicción de fractura de cadera)^{1,5}; en el caso de las fractu-

Tabla 1. Modelo de factores de riesgo para fractura de cadera entre 9.516 mujeres caucásicas sin considerar historia previa de fractura ni masa ósea (modificado de referencia 5)

Factor	Riesgo relativo (Intervalo de confianza al 95%)
Edad (por cada 5 años)	1,5 (1,3-1,7)
Historia de fractura de cadera materna	2,0 (1,4-1,9)
Aumento de peso desde los 25 años (por cada 20%)	0,6 (0,5-0,7)
Reducción de altura desde los 25 años (por cada 6 cm)	1,2 (1,1-1,4)
Propia percepción del estado de salud (por cada punto*)	1,7 (1,3-2,2)
Antecedente de hipertiroidismo	1,8 (1,2-2,6)
Uso de benzodiazepinas de larga acción	1,6 (1,1-2,4)
Uso de antiepilépticos	2,8 (1,2-6,3)
Consumo de café	1,3 (1,0-1,5)
Ejercicio (caminar regularmente)	0,7 (0,5-0,9)
Mantenerse en pie < 4 horas/día (vs. > 4 horas/día)	1,7 (1,2-2,4)
Incapacidad para levantarse de la silla sin ayuda	2,1 (1,3-3,2)
Reducción de la propiocepción (cuartil inferior)	1,5 (1,1-2,0)
Frecuencia cardiaca > 80 lpm en reposo	1,8 (1,3-2,5)

*Puntuando desde mala (1 punto) a excelente (3 puntos)

Tabla 2. Riesgo de fractura durante el resto de la vida (A) y en los próximos 5 años (B) en 9.516 mujeres caucásicas (Adaptado de referencia 4)

A	50	60	70	80
Tipo Frx/Edad				
Cadera	14,3%	13,8%	13,6%	12,3%
Muñeca	14,4%	11,5%	7,6%	4,2%
Vertebral	15,0%	14,7%	13,5%	9,2%
Otras	31,2%	27,9%	22,2%	15,6%
B	50	60	70	80
Tipo Frx/Edad				
Cadera	0,2%	0,6%	1,6%	5,2%
Muñeca	1,6%	2,8%	2,8%	2,0%
Vertebral	0,6%	1,5%	2,9%	4,7%
Otras	6,9%	9,6%	10,9%	13,5%

ras no vertebrales resulta además especialmente relevante el riesgo de caída y el tipo de ésta así como los factores de riesgo de caídas (Tabla 4).

- Por último, nunca debe olvidarse que el riesgo individual de fractura que depende, básicamente, de la edad y de la esperanza de vida (Tabla 2).

Factores de riesgo mayores de osteoporosis

El factor más predictivo del desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO^{1,4,5}, no obstante otros factores de riesgo como la edad, los antecedentes personales o familiares de fractura (Tabla 3), pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura^{1,3-5} (Figura 1).

Aun siendo similares a los de fractura osteoporótica, los factores de riesgo de baja DMO o de pérdida acelerada de DMO tienen un valor muy limitado en la estimación del riesgo concreto de un sujeto (la combinación de factores de riesgo sólo explica un 20-40% de la variabilidad de la masa ósea), en cambio, los factores de riesgo de fractura sí pueden resultar útiles para la identificación de los sujetos con mayor riesgo^{1,3-5}.

La *National Osteoporosis Foundation*⁵ seleccionó, ya en 1998, cinco factores de riesgo para la fractura de cadera en mujer postmenopáusica caucásica especialmente útiles en la clínica –por tener capacidad pronóstica y por ser accesibles y frecuentes en la población–: presencia de una baja DMO, historia personal de fractura a partir de los 40 años, historia familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazo en familiares de primer grado, delgadez (cuartil inferior de peso), y consumo de tabaco.

Como ya se ha avanzado, recientemente la Universidad de Sheffield, con el apoyo de la OMS, ha liberado una escala de riesgo para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años⁹ (FRAXTM) basado en factores de riesgo predictivos y ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países, entre ellos el nuestro. Además ese cálculo puede hacerse sin conocer el valor de DMO y con una simple serie de datos clínicos (Tabla 5, Figura 2).

Aun más recientemente, profesores de estadística de la Universidad de Nottingham ha publicado otro modelo de cálculo de riesgo absoluto de fractura a 5 o 10 años (QFractureTM) desarrollado y testado en el ámbito de la atención primaria de Inglaterra y Gales¹⁰. Incluye un mayor número de antecedentes médicos y no usa la DMO (Tabla 6, Figura 2).

Escalas de riesgo de baja masa ósea

Se han desarrollado múltiples instrumentos para valorar el riesgo de osteopenia o de osteoporosis con alta-media sensibilidad pero con baja especificidad. Para predicción de baja masa ósea (Tabla 7), los cuestionarios mejor validados incluyen el test ORAI de 3 ítems¹¹ y el test SCORE de 6 ítems¹². La NOF también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores:

Tabla 3. Factores de riesgo de fractura (Modificado de Referencias 1 y 2)

	Riesgo alto (R. relativo > 2)	Riesgo moderado (R. relativo 1 a 2)
Parcial o totalmente independientes de DMO	Edad Antecedentes personales de fracturas osteoporóticas. Antecedente familiar de fractura de fémur Bajo peso corporal (IMC < 20) Glucocorticoides (≥ 3 meses con ≥ 7,5 mg/día de prednisona) Recambio óseo elevado	Diabetes Tabaquismo Incapacidad para levantarse de una silla Ingesta elevada de alcohol (≥ 3 medidas al día) Hipertiroidismo
Dependientes de DMO	Hipogonadismo en el varón Hiperparatiroidismo primario Anorexia nerviosa Inmovilización prolongada Síndrome de malabsorción	Sexo femenino Menopausia precoz (< 45 años) Amenorrea primaria y secundaria Artritis reumatoide Déficit de Vitamina D Ingesta baja de Calcio (<500-850 mg/día)

edad ≥ 65, IMC < 22 kg/m², historia personal o familiar de fractura osteoporótica o tabaquismo. En su última actualización, también se inclinan por el uso de la herramienta FRAXTM para la valoración del riesgo absoluto de fractura, especialmente en personas sin criterios densitométricos de osteoporosis.

Recientemente, en nuestro país, se ha revisado el rendimiento de cuatro escalas para seleccionar pacientes con baja masa ósea (ORAI, OST, OSIRIS y *Body Weight Criterion* BWC)¹³ en una serie de 665 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54,2 ± 5,4 años. Según las escalas, la densitometría estaría indicada en el 45% (ORAI), 46% (OST), 37% (OSIRIS) y 70% (BWC) de las

Tabla 4. Factores de riesgo de caída (Modificado de Referencia 6)

Factores
Alteración de la movilidad
Alteración del equilibrio
Enfermedades neuromusculares o musculoesqueléticas
Edad
Alteraciones visuales
Enfermedades neurológicas o cardíacas
Antecedente de caídas
Medicaciones
Alteración cognitiva

pacientes. La sensibilidad de las escalas aumentó con la edad y resultó máxima para BWC (> 83%) y mínima para OSIRIS (apenas un 58%), resultando intermedias las sensibilidades de las escalas OST (69,2%) y ORAI (69,2%).

No obstante, la aplicación de estas reglas de decisión clínica para seleccionar pacientes candidatas a valoración de masa ósea ha puesto de manifiesto, en general, una escasa capacidad predictiva y la necesidad de validar localmente cualquiera de estas escalas. También se ha valorado la correlación de estas escalas con la presencia de fracturas osteoporóticas (mejor para ORAI y ABONE), siendo esta relación, en cualquier caso, baja.

Hoy en día, tras la disponibilidad del cálculo del riesgo absoluto de fractura con la herramienta FRAXTM o QFRACTURETM (ver más adelante), parece más recomendable solicitar una densitometría en aquellos sujetos que presenten un riesgo de fractura a 10 años significativo aunque no suficientemente elevado para justificar su tratamiento inmediato. Por lo tanto, desde el punto de vista del diagnóstico de osteoporosis, se debe solicitar una densitometría cuando la información que aporte sea relevante para indicar o seleccionar el tratamiento más adecuado.

Escalas de riesgo de fractura osteoporótica

Existen diferentes escalas para la predicción de la presencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas así como para el cálculo del riesgo futuro de fractura. La mayoría de ellas se han desarrollado a partir de los datos de grandes ensayos clínicos o de cohortes clásicas. Esto pone de manifiesto la necesidad de que sean validadas en las poblaciones locales antes de aplicarlas de forma generalizada.

Tabla 5. Variables incluidas en la escala FRAX™ para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años (Modificado de referencia 9)
(Disponible en http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4)

Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente
Sexo	Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda
Peso	Deberá introducirse en kg
Estatura	Deberá introducirse en cm
Fractura previa	Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Tanto clínicas como morfométricas. Introduzca sí o no
Padres con fractura de cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca sí o no
Fumador activo	Introduzca sí o no, dependiendo de si el paciente fuma tabaco en la actualidad
Glucocorticoides	Introduzca sí o no si el paciente está actualmente expuesto a glucocorticoides orales o ha estado expuesto a glucocorticoides orales durante más de 3 meses, con una dosis diaria de 5 mg o más de prednisolona (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides) (ver también notas sobre factores de riesgo)
Artritis reumatoide	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga un trastorno asociado estrechamente con osteoporosis. Esto incluye diabetes tipo 1 (insulinodependiente), osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (< 45 años), malnutrición crónica o malabsorción y enfermedad crónica del hígado
Alcohol, 3 o más dosis por día	Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10 g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño mediano (120 ml), ó 1 copa de aperitivo (60 ml)
Densidad Mineral Ósea (DMO)	La DMO del cuello femoral se introduce como <i>T-score</i> o <i>Z-score</i> . Se deberá dejar el campo en blanco para pacientes sin determinación de DMO. (La técnica y lugar de exploración se refiere a la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) en el cuello femoral. Las escalas <i>T-score</i> se basan en valores de referencia establecidos por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES por sus siglas en inglés) para mujeres de 20 a 29 años. Estos mismos valores absolutos se utilizan para los hombres. A pesar de que el modelo está basado en la DMO de cuello femoral, se considera que en mujeres la cadera total también predice de forma similar el riesgo de fractura)

Tabla 6. Variables incluidas en la escala QFRACTURE™ para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años (Modificado de referencia 10) (Disponible en <http://www.clinrisk.co.uk/qfracture/>)

Variable	Para ambos sexos
Edad	El modelo acepta edades entre 35 y 85 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 35 y 85 años, respectivamente
Índice de Masa Corporal	Expresado como kg/m ²
Tabaquismo	No fumador, ex-fumador, fumador poco, moderado o muy fumador
Consumo de alcohol	Trivial (< 1 medida al día), escaso (2-3 medidas al día), moderado (4-6 medidas al día), importante (7-9 medidas al día), muy importante (> 9 medidas al día)
Artritis reumatoide	Si/no
Enfermedad cardiovascular	Si/no
Diabetes tipo 2	Si/no
Asma	Si/no
Uso de antidepresivos tricíclicos	Positivo si más de 2 prescripciones en los últimos 2 meses
Uso de corticosteroides	Positivo si más de 2 prescripciones en los últimos 2 meses
Antecedentes de caídas	Si/no
Hepatopatías crónicas	Si/no
Variable	Sólo en mujeres
Uso de terapia hormonal sustitutiva	Equinos o no, balanceados con progestágenos o no, continuos o intermitentes, alta o baja dosis, tibolona
Antecedente paternos de fractura de cadera	Si/no
Clínica climatérica (sequedad vaginal, sofocos)	Si/no
Malabsorción intestinal (incluyendo E. Crohn, colitis ulcerosa, enf. celiaca, esteatorrea, síndrome de asa ciega)	Si/no
Otras endocrinopatías (tirotoxicosis, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing)	Si/no

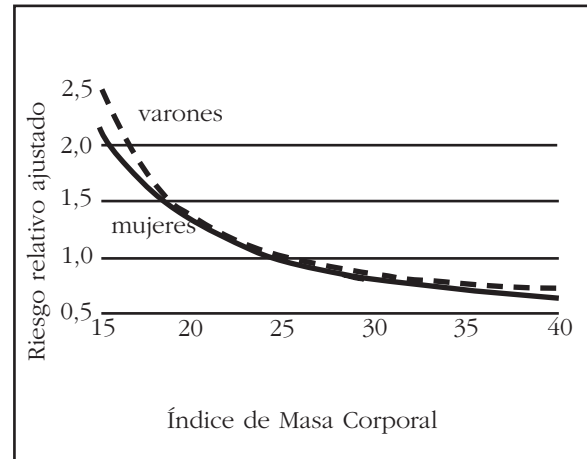
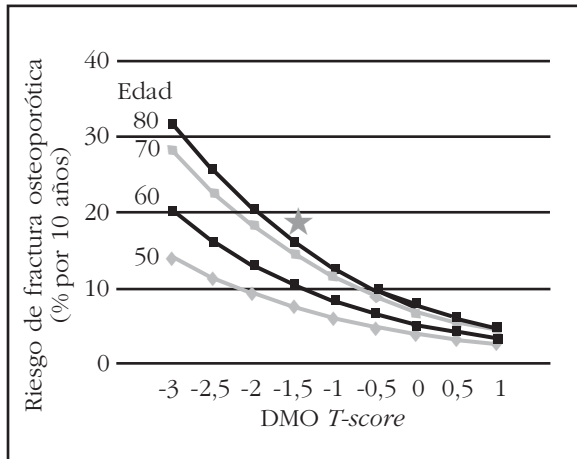
Por ejemplo disponemos de escalas derivadas del estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) de predicción de **fractura vertebral no diagnosticada**¹⁴ (antecedentes de fractura vertebral (+6 puntos), de fractura no vertebral (+1 punto), edad (+1 para 60-69, +2 para 70-79; +3 para > 80 años), pérdida de altura (+1 para 2-4 y +2 para > 4 cm) y haber sido diagnosticado de OP (+1 punto), con un punto de corte de 4 puntos, identifica al 60-65% de las mujeres con fractura vertebral (sensibilidad) con una especificidad del 68-70%); también de la cohorte del estudio de fracturas osteoporóticas (SOF), el índice FRACTURE¹⁵ que ha sido validado en Europa calcula el riesgo de **fractura vertebral, de cadera y no vertebral** (DMO expresada en *T-score* si es que se conoce (+1 punto para valores entre -1 y -

2; +2 puntos entre -2 y -2,5; +3 puntos si < -2,5), existencia de fracturas a partir de los 50 años (+1 punto), el peso inferior o igual a 57 kg (+1 punto), el tabaquismo (+1 punto), necesidad de emplear los brazos para levantarse de una silla (+2 puntos), edad (+1 punto para 65-69, +2 para 70-74; +3 para 75-79; +4 para 80-84, +5 para ≥ 85 años); el punto de corte es ≥ 6 puntos o 4 puntos si la DMO no es conocida), vertebral y no vertebrales.

*The OFELY Study*⁸ identificó predictores independientes de **fracturas osteoporóticas** en mujeres (672) postmenopáusicas sanas (edad ≥ 65 años, caídas previas, DMO de cadera total ≤ 0,736 g/cm², fuerza en la mano izquierda ≤ 0,6 bar, historia materna de fractura, baja actividad física y antecedente de fractura por fragilidad).

Figura 1. Panel izquierdo. Influencia de la edad, como factor de riesgo independiente de la densidad mineral ósea (DMO) sobre el riesgo de fractura. La estrella muestra el elevado riesgo que confiere la presencia de fractura (paciente de 60 años con T -score -1,5 –osteopenia- y fractura prevalente). Modificado de Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B, *et al.* Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12: 989-995.

Panel derecho: Influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre el riesgo de fractura en ambos sexos. El bajo IMC se asocia a riesgo de fractura de forma claramente independiente. Modificado de Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339: b4229



También se ha desarrollado un modelo de predicción de fractura osteoporótica (**cadera, muñeca o antebrazo, costilla y vértebra**) en mujeres con osteopenia densitométrica (T -score en hueso periférico $\leq -1,8$, mala percepción del estado de salud y escasa movilidad) que identifica a un subgrupo de población que casi duplica el riesgo de fractura (4,1% vs. 2,2%)¹⁵.

Para el cálculo del riesgo de **fractura no vertebral** (cadera, pierna, pelvis, muñeca, húmero y clavícula), a partir de 2.546 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo incluidas en las ramas placebo de los ensayos clínicos pivotales de risedronato a 3 años vista, se encontraron seis factores altamente predictivos de este tipo de fracturas (existencia de una fractura no vertebral prevalente –a la entrada en el estudio–, número de fracturas vertebrales presentes, concentración sérica de 25(OH) vitamina D, edad, talla y T -score del cuello femoral)¹⁶.

Los datos del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos) han permitido generar otro modelo para identificar el riesgo de **fracturas vertebrales y no vertebrales** en 5.143 mujeres postmenopáusicas¹⁷. Los factores de riesgo para los principales tipos de fractura no vertebral (muñeca, cadera, húmero, pelvis o costillas) en un modelo multivariante fueron la calidad de vida, DMO de cuello femoral, fractura de antebrazo previa y pérdida de peso.

También se dispone de otro algoritmo predictivo de **fractura de cadera** a 5 años obtenido a partir de 93.676 mujeres de la cohorte observacional del estudio WHI, validado por 68.132 mujeres que participaron en el ensayo clínico y testado en las 10.750 mujeres de ese mismo estudio que tenían

an medidas de DMO, aunque debe recordarse que entre los criterios de entrada en este estudio no se incluía la osteoporosis. Las variables predictivas fueron la edad (la mayoría de las mujeres tenían entre 60 y 69 años cuando entraron en el estudio), la auto-percepción del estado de salud, el peso, la talla, la etnia o raza, el ejercicio físico auto-reportado, los antecedentes personales y familiares de fractura, el tabaquismo, el uso de corticosteroides y la diabetes en tratamiento¹⁸.

Con datos del *The EPIDOS prospective study*¹⁹ se obtuvo información de los factores clínicos de riesgo para identificar entre mujeres ancianas ($n=1.588$) con bajo peso (< 59 kg) y baja DMO (T -score entre -3,5 y -2,5) aquellas con mayor riesgo de **fractura de cadera** (riesgo dos veces mayor que el riesgo medio de mujeres de edad similar identificadas por: edad, antecedente de caídas, capacidad de caminar en tandem (equilibrio dinámico), la velocidad al caminar y la agudeza visual, con una sensibilidad para fractura de cadera del 37% y una especificidad del 85%).

Kanis y cols.⁴ estudiaron los factores clínicos de riesgo de **fracturas de cadera y otras fracturas osteoporóticas** en hombres y mujeres mayores de 50 años a partir de la información de nueve grandes estudios epidemiológicos y validaron sus resultados en otros once estudios. Entre sus resultados destaca que los modelos predictores de fractura de cadera fueron mejores que los de otro tipo de fracturas osteoporóticas, que la DMO fue el más potente predictor de fracturas de cadera, que la DMO y los factores de riesgo clínicos predecían mejor las fracturas de cadera entre población joven (50-60 años) que entre población anciana

(80-90) o que en la fractura de cadera, la información clínica no mejoraba la predicción de riesgo de modelos basados sólo en DMO.

En la predicción de **fractura de antebrazo distal** a partir del estudio prospectivo Kuopio²⁰ en 11.798 mujeres perimenopáusicas (estudio *Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention* OSTPRE), resultaron ser predictores independientes durante un seguimiento de cinco años la fractura de muñeca previa, estatus postmenopáusico, edad y nuliparidad. Sin embargo su sensibilidad y especificidad era baja.

También se ha intentado estimar el riesgo de **fractura de antebrazo distal y húmero proximal** a partir de los datos del *Study of Osteoporotic Fractures*²¹. Otros factores asociados a un mayor riesgo de fractura de antebrazo independientes de la DMO fueron: pobre agudeza visual, número de caídas y caminar con frecuencia. Los factores que se asociaron de manera independiente con un aumento del riesgo de fractura de húmero proximal fueron: reciente merma del estatus de salud, diabetes mellitus en tratamiento con insulina, caminar con poca frecuencia e indicadores de debilidad neuromuscular. Los datos parecen por lo tanto apoyar la hipótesis de que las fracturas de antebrazo distal con frecuencia ocurren tras una caída en mujeres con baja DMO relativamente sanas, activas y con buena función neuromuscular, mientras que las fracturas de húmero proximal se producen con más frecuencia como resultado de una caída en mujeres con baja DMO, con peor estatus de salud, menos activas que la media y con peor función neuromuscular.

Cálculo de riesgo absoluto de fractura

El uso de la DMO aislada informa de sólo una parte del riesgo de fractura que es claramente multifactorial como resulta evidente al considerar que la pérdida de DMO entre los 50 y los 90 años predice un riesgo relativo de 4 para fractura de cadera, mientras que la incidencia real de ésta aumenta unas 30 veces en ese periodo. A los 50 años hasta un 5% de mujeres tienen osteoporosis pero sólo el 20% de ellas sufrirán realmente alguna fractura en los siguientes 10 años –lo que significa un escaso valor predictivo positivo–. Además la sensibilidad es también baja, puesto que más del 95% de las fracturas por fragilidad aparecen en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis^{9,22}. La escasa sensibilidad de la densitometría y su coste hacen inviable su uso como cribado poblacional en la menopausia reciente.

La información aportada por los factores de riesgo independientes de la DMO mejora la sensibilidad para cualquier valor elegido de especificidad²². Se ha podido mostrar y validar en otras poblaciones que, en el caso de la fractura de cadera, el gradiente de riesgo asociado a la presencia de factores de riesgo clínicos es similar al de la densitometría como única fuente de información. Esto implica que la valoración del riesgo puede mejorarse con la integración de los factores de riesgo clínicos tanto si se dispone de valores de DMO como si no^{9,22}.

Figura 2. Panel superior: Herramienta FRAX[®] para el cálculo del riesgo absoluto de fractura en los siguientes 10 años desarrollada bajo el auspicio de la OMS. (Disponible en http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4).

Panel Inferior: Herramienta QFracture[™] desarrollada en el Reino Unido para estimar el riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica mayor (cadera, vertebral, radio distal) en los siguientes 5 o 10 años (Disponible en <http://www.clinrisk.co.uk/qfracture/>)

Además, ya se ha comentado que es preciso conocer el riesgo absoluto de fractura del paciente, puesto que resulta más informativo sobre el riesgo real de sufrir una fractura en los siguientes años y, además, resulta un concepto más fácil y sencillo para los pacientes y los clínicos que otras medidas como el *T-score*, los gradientes de riesgo o el riesgo relativo⁹.

Tabla 7. Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de osteoporosis

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo/Puntuación
NOF (<i>National Osteoporosis Foundation</i>)	≥ 1	Un punto por: edad > 65, IMC < 22, Hª familiar, Hª personal, tabaquismo
SCORE (<i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i>)	≥ 6	+5 para NO afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1er dígito de la edad x 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (redondeado a número entero)
ORAI (<i>Osteoporosis Risk Assessment Instrument</i>)	≥ 9	Edad: ≥ 75 : +15, 65-75: +9, 55-65: +5; Peso < 60 kg: +9; NO THS: +2
ABONE (<i>Age, Body Size, No Estrogen</i>)	≥ 2	Un punto por: edad > 65, peso < 63,5 kg, NO THS o ACO
OST-T (<i>Osteoporosis Self-assessment Tool</i>)	Riesgo medio (>-9) o alto (>20)	Edad (años) - peso (kg)
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad: años x -2 (quitar último dígito) Peso: kilos x +2 (quitar último dígito) Uso de THS/ +2 Frax de baja energía/-2

IMC: Índice de masa corporal; AR: Artritis reumatoide; Frx: Fractura; OP: Osteoporosis, THS: Terapia hormonal sustitutiva. THS: Terapia estrogénica sustitutiva. ACO: Anticonceptivos orales

El índice FRAX™

Un equipo de la Universidad de Sheffield liderado por el Prof. Kanis y con auspicio de la Organización Mundial de la Salud, comenzó hace años a identificar los factores de riesgo relevantes a partir de nueve cohortes poblacionales prospectivas: *Rotterdam Study*, *European Vertebral Osteoporosis Study*, más tarde *European Prospective Osteoporosis Study* (EVOS/EPOS), *Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos), así como los estudios de *Rochester*, *Sheffield*, *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study* (DOES), una cohorte de Hiroshima y dos de Gothenburg. Con la información obtenida se ha generado una herramienta para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años⁹ (FRAX™) basado en factores de riesgo predictivos y ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países (Figura 2). Este cálculo puede hacerse sin conocer el valor de DMO y con una simple serie de datos clínicos (Tabla 5). La adecuación predictiva de estas variables para el cálculo del índice FRAX había sido identificada por meta-análisis previamente. Las fracturas se identificaron por auto-reporte en 3 cohortes y mediante registros médicos en el resto.

Se generaron 4 modelos de cálculo de riesgo absoluto de fractura a 10 años que no incluyen el de fractura no vertebral: de cadera con o sin DMO conocida y de otras fracturas osteoporóticas mayores (vertebral clínica, antebrazo y húmero proximal) con o sin DMO conocida en los que la frac-

tura y la muerte del sujeto se computaron mediante una regresión de Poisson como funciones de riesgo continuas. La incidencia de fracturas se ajustó para algunos países, entre ellos el nuestro.

El modelo tiene indiscutibles ventajas: la disponibilidad tanto de tablas para descargar de la web como de una calculadora *on-line* que en unos pocos segundos permite obtener el valor del riesgo absoluto, el uso de la regresión de Poisson que soluciona algunos problemas en cuanto al marco temporal (10 años), el uso combinado de diferentes cohortes, el cómputo del momento de aparición de la fractura o de la muerte... El modelo FRAX contempla además todas las causas de muerte así como el impacto de los factores de riesgo de osteoporosis sobre otras causas de muerte (por ejemplo: el tabaco y la muerte cardiovascular). No obstante también presenta debilidades: como en la mayoría de los estudios poblacionales puede haber un sesgo de respuesta al excluir a los sujetos más enfermos y con mayor riesgo de fractura. Hay también limitaciones derivadas de las propias cohortes empleadas en cuanto a la categorización y recogida de las fracturas o de los factores de riesgo –como el uso del IMC que se puede ver afectado por la reducción de talla que causan las fracturas vertebrales– en vez del peso, en diversos países –incluido el nuestro– se ha reportado que el índice infraestima (hasta en el 50%) la tasa de fracturas real, a pesar de que también se ha clamado contra el elevado porcentaje de sujetos para los que el modelo indicaría tratamiento²³.

El índice QFRACTURE™

Como se ha mencionado previamente, muy recientemente, se ha publicado un Nuevo algoritmo de riesgo de fractura (QFractureScores) para la estimación del riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años¹⁰. A partir de los datos de 357 consultorios de atención primaria en Inglaterra y Gales se generó un modelo validado en otros 178 consultorios. La cohorte incluyó 1.183.663 mujeres y 1.174.232 varones entre 35 y 85 años. En esta cohorte se identificaron una serie de variables en su mayoría clínicas altamente predictivas e independientes asociadas al riesgo de fractura (Tabla 6, Figura 2). Algunas de esas variables, sólo resultaron predictivas en mujeres, a pesar de que el algoritmo de riesgo de fractura de cadera mostró un mejor rendimiento en varones que en mujeres y explicó un 63,94% de la variabilidad en mujeres y un 63,19% en varones. Comparado con FRAX™, los estadísticos de contraste resultaron similares o mejores con este nuevo algoritmo frente al FRAX™.

Tanto este algoritmo como el previo permiten calcular el riesgo absoluto a 10 años en ambos sexos aunque mientras que QFracture es válido entre los 30 y 85 mientras que FRAX lo es para 40-90 años. FRAX incluye en el modelo las fracturas de húmero junto a las de cadera, vertebral o radial distal que incluye QFracture. QFracture ha sido desarrollado y validado en una única población representativa y muy amplia procedente de atención primaria, mientras que FRAX se ha generado y validado a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales. QFracture, además, hace una valoración más detallada de la ingesta de tabaco y alcohol cuyos efectos han demostrado ser dosis dependientes e incluye más factores de riesgo clínicos por lo que puede dar una valoración más individualizada del riesgo de fractura. Destaca la recogida de las caídas y la valoración detallada del tipo de terapia hormonal sustitutiva junto a otros antecedentes médicos (enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, hepatopatía...) y tratamientos concomitantes (antidepresivos tricíclicos). Por otra parte, QFracture está aún pendiente de ser validado y calibrado para otras poblaciones, especialmente fuera del Reino Unido.

Entre sus ventajas se encuentra la ausencia de datos de laboratorio o de medida de DMO (puesto que no suele constar en las historias clínicas la fuente de la cohorte), por lo que puede usarse para auto-valoración del riesgo así como para hacer una búsqueda oportunista de los pacientes en mayor riesgo.

Las principales críticas a estos modelos se dirigen a su uso como herramienta para establecer criterios de indicación de tratamiento o de evaluación densitométrica. Resulta por lo tanto previsible un potencial impacto de estos modelos sobre el reembolso de las densitometrías y de los tratamientos. Lo que hasta el momento parece claro es la ausencia de estudios que hayan mostrado prospectivamente la precisión del instrumento y, lo

que es más importante, la incapacidad mostrada hasta la fecha para demostrar la eficacia de los fármacos anti-osteoporóticos de que disponemos en sujetos seleccionados sólo en base a factores de riesgo o incluso en sujetos con osteopenia. Además, para algunos, la mejoría predictiva de los modelos con factores de riesgo es escasa, especialmente en el caso de fracturas de cadera en mayores de 70 años y en fracturas no vertebrales^{24,26}.

No obstante, estas herramientas de cálculo son un claro avance en el reconocimiento del riesgo absoluto como factor clave para guiar a médicos y a pacientes en la toma de decisiones como la necesidad de pruebas complementarias accesorias o la indicación y necesidad de tratamiento farmacológico. Uno de los puntos más polémicos será situar los umbrales de intervención. En este sentido se han propuesto unos puntos de corte de riesgo absoluto del 20% para fracturas osteoporóticas mayores y del 3% para fractura de cadera, aunque con el empleo de fármacos genéricos de bajo coste, al menos en el Reino Unido, un punto de corte mayor al 7% para fracturas mayores podría ser coste-efectivo. QFracture nos propone, en cambio, los puntos de corte derivados del percentil 90 de riesgo situado en el 8,75% en varones y 8,75% en mujeres.

En conclusión, como se recoge en la Guía de Práctica Clínica de la SEIOMM^{1,2} o la Guía Europea⁶, la estrategia de búsqueda de casos de osteoporosis recomendada sigue siendo la búsqueda oportunista, en la que también esta puede colaborar²⁵, aunque algunos autores^{24,26} han realizado una crítica razonable a los modelos de predicción del riesgo de fractura osteoporótica basándose en que la asociación estadística no presupone capacidad discriminativa, en su escasa capacidad predictiva y en la ausencia de pruebas de la eficacia del tratamiento en sujetos seleccionados sólo por factores de riesgo. En cualquier caso, los pacientes con antecedentes personales y familiares de fractura, delgados y añosos, muestran un elevado riesgo de fractura en cualquiera de las escalas y modelos que hemos comentado.

Bibliografía

1. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008;20(Supl 1):S1-S24.
2. Comité de Expertos de la SEIOMM. Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Osteopor Meb Min 2009;1:53-60.
3. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:529-41.
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int 2007;18:1033-46.

5. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 8 1998;10:S001-S080.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
7. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-28.
8. Albrand G, Muñoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78-85.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009;339 b4229.
11. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000;162:1289-94.
12. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998;4(1):37-8.
13. Martínez-Aguilá D, Gomez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: Application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol* 2007;34:1307-12.
14. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-28.
15. Miller PD, Barlas S, Brennehan SK, Abbott TA, Chen YT, Barrett-Connor E, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004;164:1113-20.
16. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts N, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2007;66:931-5.
17. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, Anastassiades T, Brown JP, Hanley DA, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2005;16:568-78.
18. Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2007;298:2389-98.
19. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Bréart G. EPIDOS Study Group. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2002;13:593-9.
20. Honkanen RJ, Honkanen K, Kröger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000;11:265-70.
21. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol* 1992;135:4777-89.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002;30:251-8.
23. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2009 Nov 25. [Epub ahead of print].
24. Browner WS. Predicting Fracture Risk: Tougher Than It Looks. *BoneKEy* 2007;4:226-30.
25. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-408.
26. Leslie WD, Hans D. On Lumpers and Splitters: The FRAX Debate Continues. *J Bone Miner Res* 2009;24:1989-92.