

**Del Río Barquero L<sup>1</sup>, Tebé Cordomi C<sup>2</sup>, Johansson H<sup>3</sup>, Di Gregorio Marcon S<sup>1</sup>, Estrada Sabadell D<sup>2</sup>, Espallargués Carreras M<sup>2</sup>**

1 CETIR - Grupo Médico - Barcelona - España, integrado en la Red Temática de Envejecimiento y Fragilidad - RETICEF-Ministerio de Ciencia e Innovación

2 Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigaciones Médicas - Generalitat de Cataluña - España

3 Centro para las Enfermedades Metabólicas Óseas - Escuela de Medicina de la Universidad de Sheffield - Reino Unido - Colaboradora de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

## Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX<sup>®</sup> en una cohorte española

Correspondencia: Luís del Río Barquero - Miquel dels Sants Oliver, 3 - 08024 Barcelona  
Correo electrónico: ldelrio@cetir.es

Fecha de recepción: 13/10/2010

Fecha de aceptación: 14/11/2010

*Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 31 Congreso de la ASBMR (Denver, 2009)*

### Resumen

El instrumento FRAX<sup>®</sup> se ha desarrollado para estimar el riesgo absoluto de fractura en las principales regiones del esqueleto y de forma concreta en cadera en un periodo de 10 años, utilizando datos epidemiológicos de cada país. Este algoritmo combina factores de riesgo clínicos con o sin la medición de la densidad mineral ósea (DMO). El objetivo de este estudio ha sido examinar la capacidad de predicción de fracturas de la versión del FRAX<sup>®</sup> desarrollada para España en una cohorte de mujeres con indicación de densitometría ósea.

**Métodos:** Se utilizaron para este estudio datos clínicos y de mediciones de densidad ósea de una amplia cohorte de población femenina del área metropolitana de Barcelona. Los criterios de inclusión fueron: mujeres de edad comprendida entre 40-90 años, haber recogido factores de riesgo clínicos, disponer de medición de DMO del cuello femoral y contar con un seguimiento durante más de 7 años. Se han considerado las principales fracturas osteoporóticas producidas a partir de la primera medición de DMO, que han sido comparadas con el número total de fracturas previstas por el algoritmo FRAX<sup>®</sup>, expresando el resultado en forma de ratio entre las fracturas observadas y las fracturas esperadas (O/E). Los resultados han sido estratificados por grupos de edad, los resultados de la medición de DMO y por los factores de riesgo clínicos utilizados en los algoritmos del FRAX<sup>®</sup>.

**Resultados:** Con los criterios descritos se incluyeron 8.450 mujeres, 69% menores de 60 años y un 14% con historia de fractura previa. Durante el seguimiento, el 10% sufrió alguna de las principales fracturas osteoporóticas. La fractura de muñeca fue la más frecuente y la de cadera representó sólo el 0,9% del total. El 52% de las principales fracturas ocurrió en mujeres sin ningún factor de riesgo o sólo con uno. Para la estimación del riesgo de fractura de cadera la *ratio* de fractura (O/E) fue 0,8 [IC 95%: 0,7 ; 1,1] y 3,1 [IC 95%: 2,8 ; 3,5] para las principales fracturas osteoporóticas. La relación O/E fue menor cuanto mayor fue la edad de las mujeres (para las mayores de 70 años, O/E = 1,9 [IC 95 %: 1,6 ; 4,3]), el tiempo de seguimiento fue más largo (para aquéllas con más de 10 años, O/E = 2,7 [IC 95%: 2,2 ; 3,4]) o menor número de factores de riesgo presentes (O/E = 3,2 [IC 95%: 2,7 ; 3,9]).

**Conclusiones:** La versión para España del algoritmo FRAX<sup>®</sup> está razonablemente bien ajustada para predecir en concreto las fracturas de cadera; sin embargo, subestima la incidencia de las principales fracturas osteoporóticas, independientemente de la medición de DMO y el número de factores de riesgo.

**Palabras clave:** osteoporosis, fracturas, riesgo absoluto, FRAX, absorciometría radiológica de doble energía, DXA, población española.

## Evaluation of the absolute risk of fracture by means of tool FRAX® in a Spanish cohort

### Summary

The FRAX® tool has been developed as an aid to predict the 10-year probability of hip and major osteoporotic fracture using country-specific data. This algorithm combines clinical risk factors with or without the bone mineral density (BMD) measurement to identify subjects in high risk of fragility fracture. The aim of this study was to challenge the Spanish version of the WHO fracture risk assessment tool FRAX® on a cohort of women with BMD measurement indication.

**Methods:** Clinical and BMD data from a large population cohort taken from metropolitan area of Barcelona were used for this study. Inclusion criteria were: age range 40-90 yrs, clinical risk factors, femoral neck BMD T-score available and follow-up longer than 7 years. Main outcome was: major osteoporotic fracture at least 7 years after the first BMD measurement. The total number of predicted fractures by the FRAX algorithm was compared with the total number of new registered fractures during the follow-up time in the study population and expressed as observed - expected fracture (O/E) ratio. Results were stratified by age; BMD results and number of clinical risk factors were included in the FRAX algorithm.

**Results:** 8450 women were included, 69% were under 60 years and 14% presented a previous fracture. After follow-up, 10% had a major osteoporotic fracture. Wrist was the most incident fracture site and hip accounted only for 0.9% of the total. The 52% of the main fractures happened in women with none or only one risk factor. The fracture ratio (O/E) was 0.8 [CI 95%: 0.7 ; 1.1] for hip fractures and 3.1 [CI 95%: 2.8 ; 3.5] for the main osteoporotic fractures. The O/E ratio was lower as higher was the age of women (for those older than 70 O/E=1.9 [CI 95%: 1.6 ; 4.3]), longer the follow-up time (for those with more than 10 years O/E=2.7 [CI 95%: 2.2 ; 3.4]) or fewer number of risk factors (O/E=3.2 [CI 95%: 2.7 ; 3.9]).

**Conclusions:** The Spanish version of the FRAX® algorithm for this population is reasonably well adjusted to predict hip fractures but underestimates the observed main osteoporotic fracture incidence, independently of the T-score, and number of risk factors.

**Key words:** osteoporosis, fractures, absolute risk, FRAX, double energy X-ray absorptiometry, DXA, Spanish population.

### Introducción

La preocupación por el manejo clínico de la osteoporosis con criterios de coste-efectividad ha puesto de manifiesto la necesidad de mejorar la identificación de las personas que pueden beneficiarse de tratamientos específicos. Esta inquietud ha estimulado el desarrollo de procedimientos para evaluar el riesgo de fractura utilizando los principales factores de riesgo.

La estimación del riesgo de fractura es el enfoque más racional para la toma de decisiones terapéuticas en el paciente con sospecha de fragilidad ósea.

El grupo de expertos en enfermedades metabólicas óseas que colabora con la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un instrumento para identificar las personas con un mayor riesgo de fracturarse en el periodo de 10 años subsiguientes a la evaluación. El nuevo instrumento, denominado FRAX®, combina los principales factores de riesgo de fractura con la alternativa de incorporar mediciones de densidad mineral ósea (DMO) cuando estén disponibles<sup>1</sup>.

El instrumento FRAX® ha sido desarrollado por un grupo de investigadores liderado por el Prof.

John Kanis con el soporte de otros muchos expertos y organizaciones científicas. Para facilitar su aplicación, los autores han seleccionado cuidadosamente los factores de riesgo que deben incluirse, limitándolos a aquéllos que disponen de una mayor capacidad predictiva sobre futuras fracturas. El instrumento es accesible mediante un portal de Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

Entre los factores relacionados con las fracturas, la DMO disminuida ha sido identificada como el principal por su íntima relación con la resistencia ósea. Se han identificado otros factores que también contribuyen de forma significativa al riesgo de fractura. Entre ellos, destacan: los antecedentes familiares de fracturas por fragilidad, la historia personal de fracturas por fragilidad, el bajo peso corporal, el hábito de fumar tabaco y la edad. Éste último potencia el efecto negativo de la DMO disminuida o de otros factores, siendo uno de los predictores de fractura independientes de la DMO más importantes.

Los gradientes de riesgo que el FRAX® utiliza para la predicción de fracturas osteoporóticas se han derivado de la combinación de múltiples estudios de incidencia de fracturas en distintas cohortes.

tes. Los estudios de incidencia de fracturas de fémur son más frecuentes, debido a que estos eventos requieren en la mayoría de casos ingreso hospitalario o intervención quirúrgica, elementos fácilmente trazables en los registros sanitarios. Al objeto de compensar la menor disponibilidad de datos sobre otras fracturas de fémur, el modelo FRAX® asume que la *ratio* entre fracturas de fémur y otras fracturas osteoporóticas es similar en distintas poblaciones, aceptando esta relación como una constante. En este sentido, la constante ha sido obtenida de los estudios realizados en la población de Malmö (Suecia)<sup>2,3</sup>.

Este elemento que caracteriza actualmente al FRAX® permite presuntamente la aplicación del modelo a diferentes países de los que se reconocen diferencias en la incidencia de fractura de cadera<sup>4</sup>. En estos momentos, la versión (3.1) del FRAX® permite el cálculo del riesgo absoluto de fractura para población de 26 países de 5 continentes.

El FRAX® estima el riesgo de fractura para alguna de las cuatro principales fracturas osteoporóticas, que son la fractura del fémur proximal, de muñeca, del tercio proximal del húmero y las fracturas vertebrales. La región del fémur recibe una atención especial, con evaluación individualizada, debido a su importancia clínica y por la mayor calidad de los datos epidemiológicos.

Al objeto de adaptar el modelo FRAX® a la población de España, los autores han utilizado información publicada sobre incidencia de fracturas de fémur proximal registradas en Barcelona (1984), Canarias (1990), Zamora (1991), estudios prospectivos de Sevilla y Madrid (1989), e incidencia en Cantabria con seguimiento por un largo periodo de tiempo<sup>4</sup>. Una representación de varios estudios sobre incidencia de fracturas de cadera en diversas regiones de España se muestran en la figura 1, señalando los que se han utilizado para el desarrollo del FRAX®.

La trascendencia de la aplicación de la versión del FRAX® para España en nuestra comunidad requiere de la validación de este instrumento.

El objetivo de este estudio es la valoración de la versión del instrumento FRAX® desarrollado para España para el cálculo individual del riesgo absoluto de fractura durante un periodo de 10 años en una cohorte de población femenina con indicaciones para la realización de una densitometría ósea (DO).

**Material y método**

Se ha evaluado la capacidad de predicción de fracturas del instrumento FRAX® diseñado para España en una cohorte de población femenina seguida en sucesivas visitas por un periodo de tiempo superior a 7 años. El diseño corresponde a un estudio longitudinal retrospectivo. La cohorte estaba constituida por mujeres mayores de 40 años con indi-

Tabla 1. Factores de riesgo clínico. Porcentajes sobre el total de la cohorte analizada

Factores riesgo clínico	n	%
Edad (años) < 60	5.831	69,0
60-69	2.267	26,8
≥ 70	352	4,2
Índice masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) < 25	3.317	39,3
25-30	3.741	44,3
> 30	1.392	16,5
Antecedentes familiares de fracturas	2.101	24,9
Antecedentes personales de fractura osteoporótica	1.146	13,6
Corticoides	254	3,0
Artritis reumatoide	74	0,9
Habito tabáquico actual	596	7,1
Consumo alcohol	3	--
Puntuación T cuello fémur >-1	2.745	32,5
-2,5 a -1	4.490	53,1
<-2,5	1.215	14,4
Nº Factores de riesgo: 0	124	1,5
1	4.733	56,0
2	2.901	34,3
3	583	6,9
≥ 4	109	1,4

cación de densitometría ósea y de las que se había recogido, en las visitas de seguimiento, información sobre incidencia de fracturas óseas.

Durante la primera visita se realizó de forma protocolizada DO de cadera y columna, una entrevista estructurada y una encuesta validada sobre el consumo de calcio. Se estimaron los resultados de las mediciones óseas del fémur de la primera visita y los factores de riesgo clínicos (FRC) considerados por el FRAX®.

*Mediciones de Densidad Mineral Ósea*

El método de adquisición se ajustaba al protocolo de medición recomendado por el fabricante de los equipos de medición, utilizando la medición de la región de interés en valores absolutos (g/cm<sup>2</sup>) y en forma de *T-score* (comparación del resultado

Tabla 2. Estimación de los *hazard ratio* de fractura total de los principales factores de riesgo

Variable	HR	IC 95%
Edad ( $\geq 60$ , $< 70$ años)	2,0	1,7 ; 2,3
Edad ( $\geq 70$ años)	2,5	1,9 ; 3,3
Antecedentes familiares de osteoporosis o fractura	1,1	1,0 ; 1,3
Osteoporosis secundaria	2,3	1,7 ; 3,1
Artritis reumatoide	2,7	1,7 ; 4,3
Antecedentes de fractura <sup>1</sup>	1,5	1,2 ; 1,9
Corticoides	2,0	1,5 ; 2,7
Nuliparidad (ninguna gestación de más de 6 meses)	0,94	0,8 ; 1,2
No lactancia materna	1,1	0,9 ; 1,2
IMC: Sobrepeso o obesidad ( $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )	1,2	1,1 ; 1,4
Sedentarismo	1,2	1,0 ; 1,4
Consumo de tabaco: fumadora activa	0,8	0,6 ; 1,1
Ingesta diaria de calcio baja ( $< 500$ mg/día)	0,8	0,6 ; 1,0

1: antecedente personal de fractura humero, antebrazo, vértebra y/o cadera.

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

de la medición con respecto a valores de referencia tomados de población sana española de 20 a 40 años). Durante el periodo de tiempo recogido en este estudio se utilizaron diferentes equipos de medición del mismo fabricante Lunar Corp. - GE Healthcare Madison WI, EEUU (modelos: DPX, DPX-L y Prodigy).

#### *Población de estudio*

Para la selección de las componentes de la cohorte se ha utilizado la base de datos de CETIR (Centro de Estudios Técnicos con Isótopos Radiactivos). Éste es un centro médico de la ciudad de Barcelona dedicado al diagnóstico por la imagen y en el que se realizan densitometrías óseas mediante técnica de absorciometría radiológica de doble energía (DXA) desde 1989. La base de datos recoge de forma sistemática los principales factores de riesgo clínicos y la DMO del cuello de fémur desde 1992.

En cada visita se realizan las preguntas del cuestionario epidemiológico, tomando mediciones

antropométricas. El cuestionario recoge datos de antecedentes familiares y personales de osteoporosis, co-morbilidad, tratamientos, tiempo de aplicación, fracturas óseas, hábito tabáquico, consumo de alcohol y consumo de calcio, calculado éste último mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria.

La indicación para las mediciones de DMO se hizo de acuerdo a la presencia de FRC, siguiendo las líneas estratégicas de cribado selectivo propuesto por las guías de práctica clínica emitidas en España e informes de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigaciones Médicas de Cataluña<sup>37</sup>.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Sexo femenino, 2) haberle realizado medición de densidad mineral en el tercio proximal de fémur, 3) disponer de datos válidos de encuesta epidemiológica desde la primera visita realizada, y 4) disponer de seguimiento con más de una visita tras el primer estudio basal, en un periodo de tiempo que coincidiera con el plazo de hasta 10 años previsto por el instrumento FRAX<sup>®</sup> tras la primera visita.

Con estos criterios se seleccionó una cohorte de mujeres a quienes se habían realizado mediciones de DMO en el tercio superior de fémur entre enero de 1992 y febrero de 2009, utilizando los densitómetros DXA (absorciometría radiológica de doble energía) anteriormente mencionados.

Todas las exploraciones de DO, fueron realizadas dentro de un proceso protocolizado en el que se registraron los datos biográficos del paciente, información sobre metodología aplicada en la medición DXA, indicación de la prueba, informe médico, cuestionario sobre presencia de los principales factores de riesgo clínicos, hábitos tóxicos, estilo de vida, historia ginecológica, tratamientos e ingesta de calcio que se calculada mediante un cuestionario de uso y frecuencia alimentaria de los principales alimentos que contienen calcio.

La principal variable del estudio fue las fracturas por fragilidad observadas durante el seguimiento. Se preguntó a las pacientes en cada visita el número y localización de fracturas ocurridas desde la última visita. Las fracturas osteoporóticas que valora el FRAX<sup>®</sup> se localizan en el tercio superior del fémur, vértebras, muñeca y húmero. Otras fracturas atribuidas a fragilidad ósea, como las de pelvis, costillas, dedos, etc., no se consideraron en este estudio<sup>3</sup>. Las fracturas vertebrales fueron recogidas siempre que pudieran ser confirmadas mediante radiografías o análisis de fracturas vertebrales mediante DXA. El diagnóstico de fracturas-deformidades vertebrales se realizó utilizando el método semi-cuantitativo de Genant, que realiza el diagnóstico de deformidad vertebral cuando existe una pérdida de una de las tres alturas del cuerpo vertebral (utilizando la proyección lateral) de al menos un 20%. El método clasifica las fracturas de acuerdo al tipo de deformidad y de su severidad (disminución de 20-25% en altura ante-



rior, media o posterior, Grado I o leve; pérdida de 25-40%, Grado II o moderada; y si la pérdida es superior a 40%, Grado III o severa)<sup>8</sup>.

Se excluyeron las fracturas asociadas con traumatismos moderados o severos. El resultado de la DMO fue recogido en forma de puntuación T (*T-score*) y estratificada en tres categorías: DMO normal (*T-score* >-1; masa ósea baja (*T-score* entre -1 y -2,5) y osteoporosis (*T-score* <-2,5).

Los antecedentes personales recogieron todas aquellas patologías que sufría la paciente y los fármacos que consumía o había consumido, así como la historia personal y familiar de fracturas osteoporóticas y osteoporosis. Al objeto de adaptarse al modelo FRAX®, se seleccionaron aquellos antecedentes patológicos que contribuyen a la disminución secundaria de la masa ósea (hiperparatiroidismo, diabetes *mellitus*, anorexia nerviosa, anemia, hipertiroidismo, gastrectomía, etc). Los antecedentes de artritis reumatoide o la ingesta de glucocorticoides fueron recogidos de forma diferenciada.

Quedaron registrados datos de la historia ginecológica, como la edad de menarquia y la edad de menopausia, número de gestaciones (superior a 6 meses), lactancia materna y los antecedentes de histerectomía. Por último, se tuvieron en cuenta las siguientes variables: nivel de actividad física (sedentarismo, sí/no), consumo de tabaco (fumador activo, exfumador o no fumador) e ingesta diaria de calcio (expresada en mg/día).

La probabilidad de fractura del fémur proximal y de las principales regiones del esqueleto fue calculada para cada mujer mediante el instrumento FRAX® en su versión para España.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicial calculando las frecuencias y los porcentajes de cada una de las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar (DE). Para determinar la asociación entre los distintos factores de riesgo y la variable principal del estudio (fractura osteoporótica), se calculó el riesgo relativo (RR) con el intervalo de confianza (IC) correspondiente del 95%, mediante un modelo Cox. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo FRAX® se calculó la razón entre las fracturas esperadas por el modelo, como resultado de la suma de las probabilidades de fractura de cada paciente, y el número de fracturas observadas en el periodo de seguimiento. Así mismo, se estimaron las curvas ROC (*Receiver Operating characteristics Curves*) para evaluar la capacidad de predicción de

Tabla 3. Razón entre fracturas totales observadas y esperadas por el modelo FRAX

Total	OBS	ESP	O/E	IC 95%
	842	353	2,4	2,1 ; 2,7
DMO				
Normal	184	57	3,2	2,4 ; 4,4
Osteopenia	449	178	2,5	2,1 ; 3
Osteoporosis	209	117	1,8	1,4 ; 2,2
Edad				
< 55	275	101	2,7	2,2 ; 3,5
55-65	354	143	2,5	2 ; 3
65-75	201	100	2,0	1,6 ; 2,6
≥ 75	12	8	1,4	0,5 ; 4,3
Factores de riesgo				
< 2	443	138	3,2	2,7 ; 3,9
2-3	373	203	1,8	1,6 ; 2,2
≥ 4	25	12	2,0	1,1 ; 4,9

OBS: observadas. ESP: esperadas. O/E: razón observadas/esperadas. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Factores de riesgo: IMC<20, antecedentes personales de fractura, antecedentes familiares de fractura, fumadora, artritis reumatoide, corticoides, osteoporosis secundaria y alcohol

Tabla 4. Razón entre fracturas de cadera observadas y esperadas por el modelo FRAX

Cadera	OBS	ESP	O/E	IC 95%
	72	88	0,8	0,6 ; 1,1
DMO				
Normal	7	2	2,7	0,6 ; 12,1
Osteopenia	34	34	1,0	0,6 ; 1,6
Osteoporosis	31	51	0,6	0,4 ; 0,9
Edad				
< 55	8	14	0,6	0,2 ; 1,4
55-65	31	31	1,0	0,6 ; 1,6
65-75	31	37	0,8	0,5 ; 1,3
≥ 75	2	5	0,4	-0,2 ; 3,2
Factores de riesgo				
< 2	38	32	1,2	0,7 ; 1,9
2-3	29	51	0,6	0,3 ; 0,9
≥ 4	5	4	1,2	0,1 ; 25,6

OBS: observadas. ESP: esperadas. O/E: razón observadas/esperadas. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Factores de riesgo: IMC<20, antecedentes personales de fractura, antecedentes familiares de fractura, fumadora, artritis reumatoide, corticoides, osteoporosis secundaria y alcohol

fracturas utilizando de manera aislada sólo los FRC o la medición de DMO, y el instrumento FRAX®, que combina los FRC y las mediciones de DMO en cuello de fémur.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico Stata 11.0 para Windows para la gestión de los datos y el análisis estadístico.

## Resultados

La base de datos de CETIR incluye 190.939 registros de primeras DO realizadas en diferentes mujeres entre enero de 1992 a febrero de 2008. Aplicados los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 171.408 (90%) mujeres, de las cuales, 50.106 (29%) disponían de al menos una DO de seguimiento.

El seguimiento de 5-6 años se alcanzó en el 14,9%, una duración de 7-8 años en el 9,3%, 9-10 años en el 4,8% y superior a 10 años en un 2,8%. Al objeto de disponer de un número suficiente de casos, se tomó la decisión de situar el umbral mínimo de seguimiento en 7 años tras la primera visita, cumpliendo este requisito el 17% (8.450 mujeres). El periodo medio de seguimiento en la cohorte seleccionada fue de 9,2 años (7-14,5 años).

La edad promedio fue de 55,9 años ( $\pm 7,4$  DE). El 69,1% de la cohorte contaba con una edad menor de 60 años y tan sólo un 4,2% tenían más de 70 años. La edad promedio de inicio de la menarquía fue de 13 años ( $\pm 1,6$  DE) y la edad promedio en la que se había iniciado la menopausia fue a los 46,4 años ( $\pm 5,9$  DE).

La descripción de los principales factores de riesgo de osteoporosis se muestra en la tabla 1. Cabe destacar que un 24,9% presentaba antecedentes familiares de osteoporosis o de fractura osteoporótica, y un 3% había consumido corticoides. Un 13,6% de las mujeres incluidas en el estudio resultó tener al menos un antecedente de fractura osteoporótica. Las fracturas prevalentes más frecuentes fueron las de antebrazo (627 fracturas), antecedente que sobre el total de la muestra se presenta en un 7,4% de los casos. En relación a la historia obstétrica, un 12,9% no habían tenido ninguna gestación superior a 6 meses y un 40,2% no habían dado lactancia materna en ninguna ocasión.

La descripción de los factores de riesgo modificables muestra que un 39,2% de las mujeres estudiadas presentaba un IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>, y un 70,6% presentaba una actividad física sedentaria o de baja intensidad. El 7,1% declararon ser fumadoras activas y un 7,7% relataban una ingesta diaria de calcio inferior a 500 mg/día.

Considerando la medición de DMO en cuello de fémur, el 14,4% de la cohorte fue clasificada como osteoporótica, y el 53,1% disponía de una densidad mineral ósea disminuida (*T-score* entre -1 y -2.5).

En la información recogida durante el seguimiento sobre tratamientos específicos antifracturarios (con calcitonina, terapia hormonal sustitutiva, moduladores de los receptores estrogénicos, tibo-

lona, etidronato, alendronato, risedronato y estroncio), distintos del calcio y vitamina D, se advierte que el 13,0% de mujeres de edad inferior a 55 años recibió alguna de las terapias indicadas; en el grupo de 55-65 años, el 18,5% recibieron algún tratamiento; de los 65-75 años, el 19,6%; y en las mujeres mayores de 75 años, estaban tratadas un 35,7%. Globalmente, el 16,2% de la cohorte recibieron tratamiento antifracturario con alguno de los agentes terapéuticos durante el periodo de seguimiento. En cuanto a los suplementos de calcio y vitamina D, llama la atención el incremento progresivo del número de pacientes tratadas de acuerdo a su edad. Entre las mujeres de edad inferior a 55 años, recibieron suplementos el 12,9%; de los 55-65 años, el 24,1%; de los 65-75 años, el 35,8%; y en mujeres mayores de 75 años, el 50,0%.

La figura 2 muestra los resultados de la DMO estratificando la cohorte por la edad basal de las pacientes. La DMO (y la puntuación T) disminuye de forma inversa al incremento de la edad de la población. Al inicio de la década de los 50, un 5,4% de la cohorte se clasificaba como osteoporótica (puntuación T igual o inferior a -2,5), alcanzado al 46,0% en las mujeres de edad superior a los 70 años.

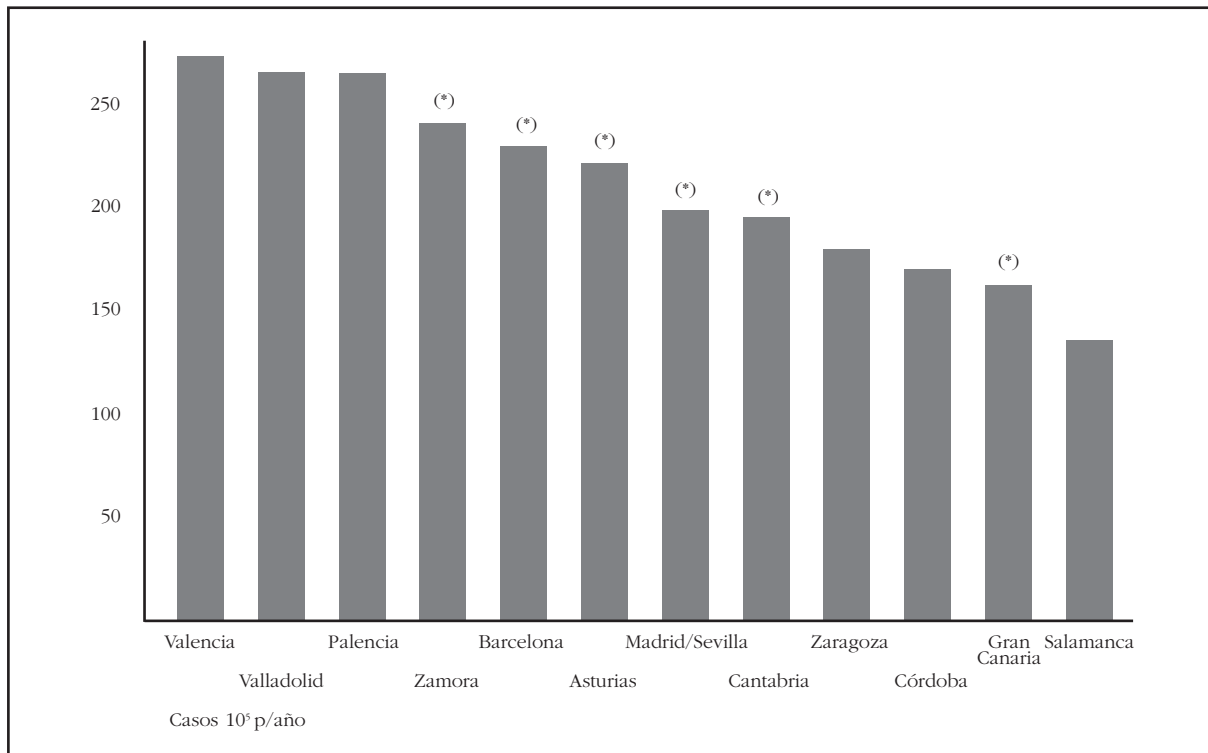
En el seguimiento, el 10,0% de los pacientes sufrieron una fractura osteoporótica en alguna de las principales regiones del esqueleto (fémur proximal, vértebras, húmero, antebrazo). El antebrazo fue la región que sufrió una mayor incidencia de fracturas (4,5%) y el tercio superior de fémur sólo representó el 0,9% del total. El 9,1% de las mujeres que no disponían de menos de dos factores de riesgo sufrieron una fractura osteoporótica. Por otra parte, el 22,9% de las mujeres que presentaban cuatro o más factores de riesgo evaluados en el FRAX® sufrieron una de las principales fracturas osteoporóticas. La tasa de incidencia de fracturas en la cohorte de población española es de 11 fracturas/1.000 pacientes/año.

En la tabla 2, se presenta el riesgo relativo para los diferentes factores estudiados con relación al riesgo de fractura por fragilidad. La edad superior a 70 años es el factor que presenta una HR (*bazard ratio*) de mayor magnitud (2,5 [IC 95%: 1,9 ; 3,3]), seguida de los antecedentes de artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de corticoides y antecedentes personales de fractura osteoporótica.

En las tablas 3 y 4, se muestran las fracturas principales y de cadera observadas durante el periodo de seguimiento y las esperadas según el modelo FRAX®. La razón entre las fracturas de cadera observadas con respecto a las previstas por el FRAX® es similar (O/E = 0,8 [IC 95%: 0,6 ; 1,1]). Para las principales fracturas osteoporóticas, el número de fracturas observadas es algo más del doble de las previstas por el modelo FRAX® (O/E = 2,4 [IC 95%: 2,1 ; 2,7]). Esta infraestimación se reduce entre las mujeres de mayor edad o con un mayor riesgo de fractura.

En las figuras 3 y 4, se muestran las curvas ROC y el área bajo la curva cuando se estimó la

Figura 1. Estudios incidencia fractura fémur en diferentes regiones de España



capacidad predictiva de los modelos FRAX® y de la DO. En esta cohorte las dos mediciones presentan un área bajo la curva ROC parecida para la fractura de cadera, 0,77 y 0,74 respectivamente. En cambio, para las fractura totales el resultado es algo menor (modelo FRAX® = 0,62 y DO = 0,61).

**Discusión**

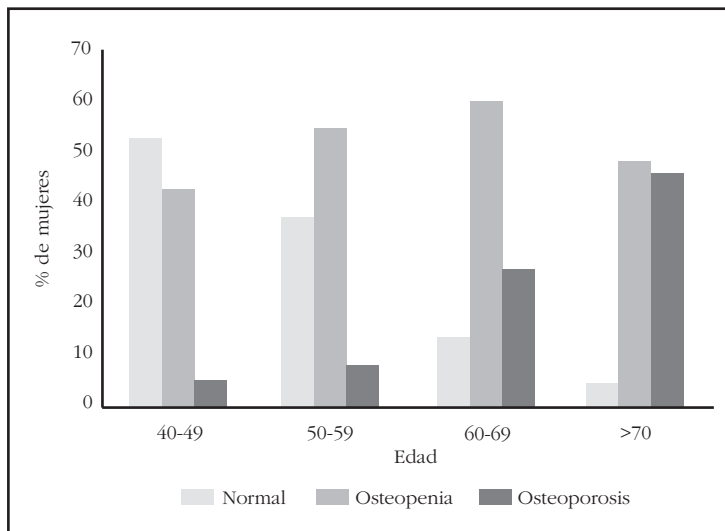
El desarrollo de la herramienta FRAX® es, sin duda alguna, un importante avance en el manejo clínico de la osteoporosis. Desde un punto de vista práctico es ciertamente un logro la estimación del riesgo independiente de la medición de la densidad ósea, pero disponer de ella mejora el cálculo. En la versión actual, la medición ósea se limita a una única región de interés, el cuello femoral. Este elemento puede disminuir potencialmente la capacidad de identificar sujetos con riesgo elevado. Otra de las características controvertida es la valoración de los FRC; algunos de ellos son valorados globalmente, como la historia de fracturas previas (da igual que sea una o múltiples) o las dosis acumuladas de corticoides. Su aplicación queda limitada a mujeres que no han recibido tratamiento previo. Pese a estas limitaciones, representa un instrumento diseñado para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas con un enorme potencial en el abordaje de la osteoporosis en España<sup>9</sup>. Como cualquier otro nuevo método o instrumento, su aplicación en nuestra comunidad debe pasar por un proceso de validación y ajustes.

La validación del modelo FRAX® implica comprobar que el número de fracturas previstas coincide con las fracturas ocurridas en el periodo de

tiempo de 10 años. Por otro lado, el proceso de evaluación de las fracturas incidentes conlleva el seguimiento prolongado y complejo de grandes muestras de población. Desde su reciente difusión se han realizado en otros países estudios dirigidos a la validación del FRAX®. Sobre esta base se ha comprobado un comportamiento apropiado del instrumento FRAX® en la población de Canadá. En cambio en un grupo de población de Francia, cohorte femenina del estudio OFELY, se advierte que las fracturas incidentes observadas durante un periodo de 10 años disponía de una relación con la edad y la baja DMO similar a la prevista por el FRAX®. Sin embargo, en las mujeres de edad superior a 64 años con baja densidad ósea (*T-score* < -1), el FRAX® infravaloraba en un 48% las fracturas previstas en relación a las observadas en esta cohorte, lo que requiere de una revisión del algoritmo de ajuste en la población francesa<sup>10-12</sup>.

En este estudio de seguimiento retrospectivo sobre un amplio grupo de población de España, la *ratio* entre la tasa de fracturas observadas y las previstas por el FRAX® (O/E) para la región de fémur es de 0,8 [IC 95%: 0,6 ; 1,1], valor cercano al escenario "ideal" en el que el número de fracturas previstas por el instrumento FRAX® es similar al número de fracturas observadas en la población española. Pueden ofrecerse varias explicaciones plausibles que justifiquen este comportamiento en las fracturas de cadera, como podría ser la edad promedio de las fracturas de fémur, significativamente más elevado, la limitación de la movilidad tras este tipo de fracturas, así como el hecho conocido del incremento de la mortalidad, que en

Figura 2. Porcentajes de mujeres con osteoporosis en función de su edad



su conjunto impediría el seguimiento prolongado de estos pacientes. Sin embargo, la escasa proporción de los casos de fracturas de fémur en la cohorte estudiada obliga a ser cauto con la proyección del resultado.

La edad avanzada y la DMO disminuida (*T-score* más bajo) son factores que se asocian con una tasa de fracturas osteoporóticas más elevada, incluyendo la fractura de fémur. La DMO se destaca como uno de los principales factores de riesgo, con mayor capacidad predictiva que el resto de FRC sobre nuevas fracturas, si bien con el FRAX® ha sido contemplado como factor opcional, ya que aún existe limitación para el acceso de amplios sectores de población a la densitometría ósea.

En la evaluación del rendimiento diagnóstico estimando la sensibilidad y especificidad (curvas ROC) del modelo FRAX® en el que se combina los FRC y la DMO, se advierte un comportamiento discretamente mejor cuando se combinan FRC y DMO, frente al uso aislado de la DMO, si bien la diferencia es pequeña (área bajo la curva de 0,77 *vs.* 0,74, para fracturas de cadera y 0,62 *vs.* 0,61 en las principales fracturas osteoporóticas) en relación a la originalmente desarrollada basándose en una población de Suecia<sup>2</sup>.

En las fracturas vertebrales se han valorado aquellos casos en que fueron confirmadas mediante radiografías. A partir de 1998, el protocolo de actuación en el centro médico considera la realización de análisis de fracturas vertebrales mediante estudio DXA (proyección lateral de columna torácica y lumbar) en los casos de una disminución de talla mayor de 2 cm con relación a una visita anterior, de 4 cm con respecto al recuerdo histórico de la talla de la paciente, o la evidencia de imágenes sospechosas en la proyección PA de columna lumbar. Todo y con ello, se asume que una proporción de fracturas vertebrales no se hayan recogidas en el periodo de seguimiento.

El número de fracturas recogidas en el periodo de seguimiento probablemente podía haber sido mayor si los pacientes no hubieran recibido tratamiento o las fracturas vertebrales hubieran sido registradas en su totalidad. A pesar que la cohorte fue seleccionada sobre la base de la indicación de densitometría ósea, el número de pacientes que recibieron alguno de los agentes terapéuticos antifracturarios fue relativamente modesto (20,7%) y parecido al porcentaje de pacientes en los que se acompañó de suplementos de calcio y vitamina D (23,2%).

La tasa de fracturas principales osteoporóticas observadas fueron superiores a las fracturas previstas por el FRAX® (observadas, 842 *vs.* previstas, 353), *ratio* O/E = 2,4 [IC 95%: 2,1 ; 2,7]. La infravaloración de las fracturas en las principales regiones del esqueleto era independiente

de la puntuación T alcanzada, o del número de FRC presentes.

La *ratio* de fracturas O/E mantenía una relación inversamente proporcional a la edad de las mujeres, de tal forma que a mayor edad las diferencias entre fracturas observadas con respecto a las previstas tienden a disminuir. También se observa una ligera disminución de las diferencias cuando el periodo de seguimiento es más largo (en los periodos de seguimiento más prolongados de 10 años la O/E = 2,7 [IC 95%: 2,2 ; 3,4]) o coinciden un mayor número de factores de riesgo (para aquellas sin ningún factor de riesgo O/E = 4,2 [IC 95%: 3,5 ; 5,3]).

La versión evaluada del modelo FRAX® predice las principales fracturas por fragilidad en sólo una tercera parte de las pacientes evaluadas. No existen, por el momento, otros estudios que evalúen el comportamiento del FRAX® en nuestra población aplicando un método similar. Pese a ello, es interesante resaltar que esta tendencia ha sido observada también en el estudio ECOSAP<sup>13,14</sup>. En este estudio se hizo un seguimiento durante 3 años de una cohorte compuesta por 5.201 mujeres. La aplicación del FRAX® mostró unos resultados similares, pese a que la metodología empleada fue distinta. Se empleó el método de ultrasonidos cuantitativos para las mediciones óseas y el periodo de seguimiento fue menor. Los autores confirmaron un buen comportamiento del FRAX® para las fracturas de fémur con *ratio* de fracturas O/E ≈ 1, pero manteniendo una infraestimación del riesgo de las principales fracturas osteoporóticas con una *ratio* de O/E ≈ 2.

Del comportamiento del FRAX® en las dos cohortes de mujeres españolas puede deducirse que existe una coincidencia en la incidencia de fracturas de fémur, y una gran coincidencia con la tasa promedio de fracturas de cadera que proviene de los estudios epidemiológicos seleccionados



Figura 3. Área bajo la curva ROC del modelo FRAX (curva configurada mediante puntos unidos con líneas) y del resultado de la DO (densidad ósea, en la gráfica curva de puntos) para la fractura de cadera

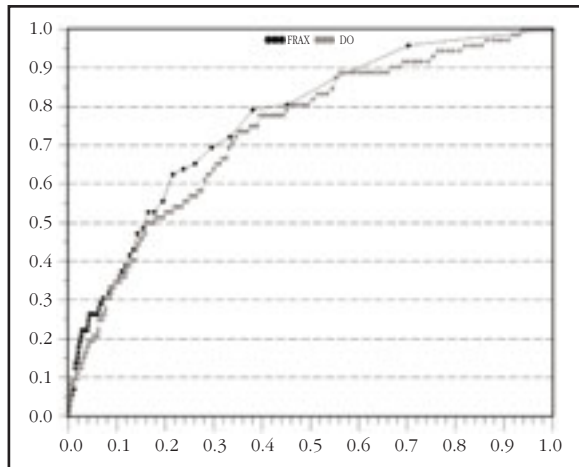
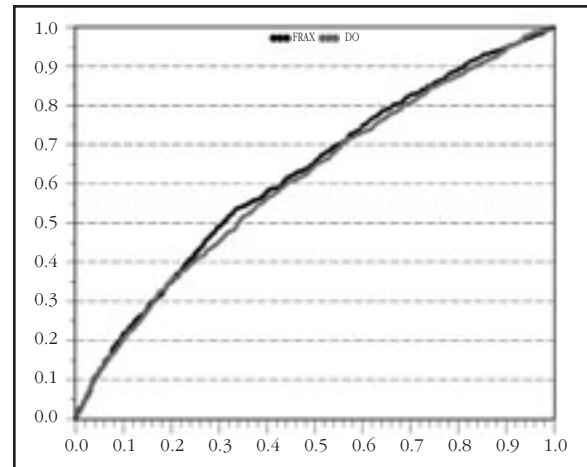


Figura 4. Área bajo la curva ROC del modelo FRAX (color negro) y del resultado de la DO (densidad ósea, en color gris) para el total de fracturas



para el FRAX® en España. De igual forma, ambos estudios señalan que el instrumento FRAX® no estima apropiadamente el riesgo de fractura global (principales fracturas osteoporóticas).

En ausencia de estudios epidemiológicos consistentes sobre incidencia de otras fracturas por fragilidad, ambos estudios sugieren que la relación entre las fracturas de fémur y las principales fracturas osteoporóticas en nuestra población es diferente de la aplicada por el modelo FRAX® proveniente de Suecia<sup>2,3</sup>.

El número de mujeres que han sido sometidas a un seguimiento tan prolongado sólo ha constituido el 17% de las mujeres a que se les realizó una primera DO. Esta estrecha proporción de pacientes es debida en gran medida a la selección de las pacientes. Reciben una mayor atención sanitaria, y por tanto un seguimiento más estricto, aquellas mujeres que disponen de más factores de riesgo o una mayor precariedad en su estado de salud.

Por otro lado, la sospecha de que no todas las fracturas ocurridas en la cohorte fueron registradas (especialmente fracturas vertebrales) y la capacidad potencialmente protectora de los tratamientos específicos que fueron seguidos en algún periodo del intervalo de seguimiento por el 19,5% de la cohorte, dan soporte a la idea que la *ratio* de fracturas O/E podría estar aún más desequilibrada.

Un aspecto no contemplado por los resultados de este estudio es el comportamiento del FRAX® en la población masculina de España. La validación del modelo FRAX® en la población femenina, que maneja FRC y mediciones de DMO, requiere que la predicción de las fracturas en un periodo de tiempo prolongado coincida razonablemente con la tasa de fracturas observadas. En la actualidad el modelo desarrollado para España se ha comportando como un instrumento imperfecto que requiere ser adaptado para su aplicación en nuestra población.

### Conclusión

El método de la OMS para la imputación de la tasa de las fracturas osteoporóticas en España es, en general, consistente con los datos clínicos observacionales para las fracturas de fémur. Sin embargo, la versión actual del instrumento FRAX® infraestima la incidencia del resto de fracturas osteoporóticas, independientemente de la puntuación T, el número de factores de riesgo y el tiempo de seguimiento. Se requiere, por tanto, un mayor número de estudios epidemiológicos sobre la incidencia de las principales fracturas osteoporóticas para explicar estas diferencias.

### Bibliografía

1. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level. Technical Report. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, Sheffield, UK. World Health Organization. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. [www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html](http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html)
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlong-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:660-74.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
4. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby A. International variations in hip fracture probabilities; Implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-44.
5. González-Macías J, Guañabens N, Gómez C, en representación del Comité de expertos de SEIOMM para elaboración guías. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 1):1-24.
6. Espallargués M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Río L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811-22.

7. Estrada MD, Ferrer A, Borrás A, Benítez D, Espallargués M. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y el control evolutivo de la osteoporosis. Actualización Diciembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalud. Generalitat de Catalunya. Febrero 2006 (GPC01/2006).
8. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
9. Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:1.
10. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, et al. Independent clinical validation of a Canadian FRAX® tool: Fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res* 2010;25:2350-8.
11. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas P, Chapurlat R. The FRAX tool in French women: how well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 2010;25:2101-7.
12. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *Bone Miner Res* 2010;25:1002-9.
13. Vila J, Marín F, González-Macías J, Martín D, Tojeiro S, Díez-Pérez A, en representación de los investigadores del proyecto ECOSAP. Validation of an algorithm to calculate the absolute risk of non-vertebral fragility fractures in a cohort of postmenopausal women. *Med Clin (Barc.)* 2009;133:501-5.
14. González-Macías J, Villa J, Marín F, Díez-Pérez A. Análisis del comportamiento predictivo de la herramienta FRAX en la cohorte de 5.201 mujeres del Estudio ECOSAP. *Rev Mult Gerontol* 2009;19:11.