

Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2010/01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2010/01

Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX / Cristian Tebé, Mireia Espallargues, Maria Dolors Estrada, Anna Kotzeva, Luis Miguel del Río, Silvana Di Gregorio.– Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya. 2011. p; 24 cm.– (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AIAQS 2010/01)

1. Osteoporosis 2. Fracturas óseas

I. España. Ministerio de Ciencia e Innovación II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Autoría:

Cristian Tebé^{1,2}

Mireia Espallargues^{1,2}

M. Dolors Estrada^{1,2}

Anna Kotzeva^{1,2}

Luis Miguel del Río^{3,4}

Silvana Di Gregorio^{3,4}

1 Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya

2 CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

3 CETIR Centre Mèdic

4 Red de Envejecimiento del Carlos III (RETICEF)

Para citar este informe:

Tebé C, Espallargues M, Estrada MD, Kotzeva A, del Río LM, Di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2010/01.

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

Corrección: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S. L.

Fotocomposición: Víctor Igual, S. L.

NIPO MICINN: 477-11-070-5

NIPO MSPSI: 860-11-255-0

Depósito Legal: B. 31198-2011

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2010/01

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS).



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Índice

Resumen	11
Introducción	13
Hipótesis	17
Objetivos	18
Metodología	19
Resultados	23
Discusión	33
Conclusiones	37
Bibliografía	39
ANEXO I	45
ANEXO II	46
ANEXO III	48

Agradecimientos

Los autores agradecen a M. Millaret y M. García el soporte documental y a E. Bonel y MJ. García de CETIR Centre Mèdic el trabajo de campo realizado. Los datos preliminares de este estudio fueron presentados en el XIII Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) en Sevilla. Este estudio ha sido financiado parcialmente por el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud en un marco de colaboración entre el Instituto Carlos III y la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Los cuatro primeros autores pertenecen al grupo de investigación en evaluación de servicios y resultados en salud (RAR) reconocido por la Generalitat de Catalunya (2005sgr00171) y al CIBER epidemiología y salud pública (CIBERESP). Los dos últimos autores pertenecen a la red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF).

Resumen

Introducción

La osteoporosis es un trastorno del sistema esquelético caracterizado por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que predispone al individuo a una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas. La fractura por fragilidad es la principal consecuencia de la osteoporosis. El FRAX es una herramienta de evaluación del riesgo de fractura osteoporótica y de cadera para hombres y mujeres de entre 40 y 90 años. Hasta la fecha no se ha podido realizar la validación de la versión española del FRAX en una cohorte independiente, recomendada incluso por los propios autores del modelo. El objetivo de este estudio ha sido analizar la capacidad predictiva de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura osteoporótica, y de cadera, en una cohorte de mujeres con una densitometría ósea (DO) realizada hace 10 años o más.

Método

Cohorte retrospectiva con seguimiento hasta fractura por fragilidad, de una población de mujeres de entre 40 y 90 años con una primera visita para realizarse una DO anterior a 1999. Para analizar la capacidad predictiva de modelo FRAX de predicción de fractura osteoporótica se seleccionó una muestra aleatoria de mujeres de la cohorte CETIR con una entrevista válida en la visita basal. Fueron contactadas por teléfono para realizarles una encuesta. Para analizar la capacidad predictiva del modelo FRAX de predicción de fractura de cadera se seleccionaron todas las mujeres de la cohorte CETIR con una entrevista válida en la visita basal y con una indicación de DO fruto de una derivación de un médico del Institut Català de la Salut (ICS). Los datos de estas mujeres fueron cruzados con los del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria (CMBDH) correspondiente a las pacientes que en el período de 2003 a 2009 hubieran ingresado en un centro hospitalario de agudos con diagnóstico de fractura de fémur. Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes muestras. Mediante el modelo FRAX se calculó la probabilidad estimada de fractura osteoporótica en la muestra para tal efecto y la probabilidad estimada de fractura de cadera en la otra muestra. Para analizar la calibración del modelo se calculó la razón entre las fracturas esperadas por el modelo a 10 años y observadas y su intervalo de confianza (IC) al 95%. La discriminación fue medida mediante el área debajo de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Se realizó un análi-

sis de sensibilidad replicando los análisis de calibración y discriminación también en diferentes subgrupos de riesgo.

Resultados

El número de mujeres incluidas en el análisis fue 1.231, lo que representa una tasa de respuesta global del 59%. La duración media del seguimiento para las 1.231 mujeres incluidas fue de 9,8 años (DE 2,6), lo que representa un total de 12.016 mujeres-año de seguimiento. La media de edad de las participantes fue de 56,8 años (DE 7,8), de las que un 82% tenía menos de 65 años. Un total de 222 mujeres (18,1%) declararon al menos una fractura por fragilidad en las visitas posteriores a la basal, lo que representa una tasa de 19 fracturas por 1.000 mujeres-año. En global, el modelo FRAX infraestimó las fracturas, siendo el número de fracturas observadas 3,9 (IC 95% 3,4-4,5) veces mayor que las esperadas por el modelo. El estadístico de discriminación no presentó mejores resultados siendo este del 61% (IC 95% 57-65%).

Del conjunto de mujeres de la cohorte CETIR 2.458 cumplían los criterios de inclusión para la validación del modelo predictivo de fractura de cadera. El número de fracturas de cadera en la muestra investigada fue de 30 (1,2%). La duración del seguimiento para las 2.458 mujeres incluidas fue desigual, con una media de 2,5 años de seguimiento (DE 1,1), lo que representa un total de 6.070 mujeres-año de seguimiento. La media de edad de las participantes fue de 59,8 años (DE 9,1), de las que un 69% tenía menos de 65 años. El modelo estima correctamente el número de fracturas observadas (O/E 0,8 IC 95% 0,6-1,2). El estadístico de discriminación presentó un valor satisfactorio del 78% (IC 95% 69-88%).

Conclusiones

La capacidad predictiva del modelo FRAX para España es desigual en función del tipo de fractura predicha y de los factores de riesgo presentes en la paciente. Así, para fracturas osteoporóticas (antebrazo, húmero, cadera y vertebral) el modelo parece infraestimar el riesgo de fractura, de forma más pronunciada en las mujeres con un riesgo más bajo. Por otro lado, para la fractura de cadera el modelo parece estimar correctamente el número de fracturas observadas en esta cohorte, aunque el número de eventos identificados ha sido reducido y este punto podría estar condicionado en el resultado.

Introducción

La osteoporosis es un trastorno del sistema esquelético caracterizado por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que predispone al individuo a una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas.¹ En España se ha estimado una prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría del 26% entre las mujeres de más de 50 años.² La fractura por fragilidad, la principal consecuencia de la osteoporosis, es la producida por un bajo impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación, principalmente en hombro, muñeca, vértebra y cadera. Las fracturas por fragilidad son un problema de salud pública de primer orden en los países desarrollados ya que dan lugar a un aumento importante de la morbilidad y la mortalidad al afectar principalmente a personas mayores, un sector muy vulnerable de la población. Se estima que, en Europa, 611.000 mujeres sufren una fractura de cadera cada año y el coste aproximado de todas las fracturas osteoporóticas está entre los 25 y los 36 billones de euros.^{3,4} En España el número de fracturas anuales se estima en 25.000 y se ha observado un aumento del 54% en el número de fracturas de cadera en el período 1988-2002.⁵

En una guía de práctica clínica sobre la osteoporosis y las fracturas por fragilidad publicada recientemente en España⁶ se recomienda para la prevención de fracturas por fragilidad, con un grado máximo de evidencia, seguir hábitos de vida saludables como una dieta con aporte de calcio adecuado a la edad o realizar ejercicio físico regular dirigido a mejorar el equilibrio y la fuerza muscular para prevenir caídas. En relación al tratamiento farmacológico, esta misma guía y con un grado máximo de evidencia, recomienda asociar suplementos de calcio y de vitamina D en aquellas mujeres posmenopáusicas osteoporóticas que estén en tratamiento para prevenir las fracturas por fragilidad. Así mismo, destaca, también con un grado máximo de evidencia, el papel de diferentes tratamientos farmacológicos (alendronato oral, risedronato oral y zoledronato endovenoso) para reducir el riesgo de fractura de cualquier localización en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas. Por otro lado, el coste-efectividad de este tipo de tratamientos ha sido demostrado en numerosos países,⁷⁻⁹ aunque no todavía en España.

La prueba de referencia para la valoración de la osteoporosis es la medición mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de la densidad mineral ósea (DMO) en fémur proximal y columna lumbar.¹⁰ Los resultados se interpretan utilizando una puntuación que se obtiene tras la comparación del valor absoluto con valores de referencia. Se denomina puntuación T cuando los valores de referencia son los de una mujer sana promedio de 30 años. En 1994, la Organización Mundial de la Salud

(OMS)¹¹ adoptó la escala de puntuación T para clasificar a las mujeres en función de la medición cuantitativa de la DMO: normal (puntuación $T > -1$), osteopenia ($-2,5 > \text{puntuación } T \geq -1$), osteoporosis (puntuación $T \leq -2,5$). Sin embargo, la DMO posee una baja sensibilidad y un valor predictivo de fractura bajo.¹² Así pues, una decisión clínica basada en el resultado de la DMO permitirá identificar un porcentaje de pacientes que finalmente padecerán una fractura, pero también sugerir tratar un conjunto nada menospreciable de mujeres que jamás padecerán una fractura.^{13,14} La combinación de los factores de riesgo clínicos de fractura por fragilidad con la medida de la DMO es el método que ha demostrado ser más eficaz para la valoración del riesgo de fractura. Entre estos factores, los de mayor evidencia¹⁵⁻¹⁷ son los antecedentes familiares de fractura de cadera (padres o hermanos), tener más de 65 años, un índice de masa corporal (IMC) inferior a 20 kg/m², tratamiento con glucocorticoides (durante más de tres meses, con una dosis diaria de 5 mg o más de prednisolona o dosis equivalentes de otros glucocorticoides), fallo ovárico prematuro sin tratar, caídas en el último año, hiperparatiroidismo, trastorno de la conducta alimentaria y malnutrición crónica y malabsorción.

Con la idea de aglutinar todo este conocimiento, el centro colaborador de la OMS en el área de las enfermedades metabólicas óseas de la Universidad de Sheffield desarrolló el modelo FRAX[®].¹⁸ Esta es una herramienta de evaluación del riesgo de fractura para hombres y mujeres de entre 40 y 90 años. Los algoritmos del modelo son confidenciales aunque existe una aplicación en internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) que permite calcular la probabilidad de fractura por fragilidad, y específicamente, también de cadera, a 10 años. El modelo fue desarrollado a partir de nueve grandes cohortes poblacionales procedentes de Europa (incluida una cohorte española), Norteamérica, Asia y Australia. Hasta la fecha existen 30 versiones del modelo calibradas para los siguientes países: Alemania, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, China, Colombia, Dinamarca, España, Filipinas, Finlandia, Francia, Países Bajos, Hong-Kong, Hungría, Italia, Japón, Jordania, Corea del sur, Libano, Malta, México, Nueva Zelanda, Reino Unido, Singapur, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía y Estados Unidos (con cuatro modelos específicos por origen étnico). En el cálculo del riesgo de fractura se tienen en cuenta los siguientes factores: edad en años, sexo, índice de masa corporal (kg/m²), fractura previa, padres con fractura de cadera, fumador actual, glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, más de tres unidades de alcohol diarias (una unidad representa 8-10 g de alcohol) y densidad de la masa ósea del cuello del fémur (este último factor es opcional, es decir, se puede calcular el riesgo con la información o sin ella).

El desarrollo del FRAX incluyó una pequeña población (poco más de 200 pacientes) de Cantabria, incluidos en el estudio EPOS.¹⁹ Este estudio

fue la continuación prospectiva del estudio EVOS,²⁰ en el que participaron pacientes de Madrid, Oviedo, Las Palmas y Barcelona. El modelo FRAX ha demostrado una elevada capacidad predictiva cuando ha sido validado en cohortes independientes de múltiples países,²¹ sin embargo en estas cohortes no se incluyeron pacientes españoles. El FRAX español fue calibrado con los datos de mortalidad de España y con los estudios de incidencia de fractura de fémur realizados en la población de Barcelona, Sevilla, Madrid, Canarias, Cantabria y Zamora. La representatividad de la población española de estas cohortes ha sido puesta en entredicho principalmente por el bajo número de sujetos.²² Hasta la fecha, sigue pendiente la validación del FRAX español en una cohorte independiente. Los estudios realizados hasta el momento no disponían de la información necesaria para calcular el FRAX, o bien de un seguimiento suficientemente largo para analizar la validez externa del modelo para España. Sin embargo, hay en marcha al menos tres estudios (ECOSAP,²³ FRIDEX²² y ESOSVAL-R²⁴) que, entre otros, tienen este propósito, ya están aportando resultados preliminares, y se esperan los resultados definitivos en uno o dos años. La validación local, recomendada incluso por los propios autores del modelo, es un punto relevante. En Estados Unidos precisamente han sido estudios de este tipo los que han permitido recalculer los pesos de los factores, tanto del modelo de cadera como de fractura osteoporótica.²⁵

Justificación

En el año 2009 la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) realizó, con el apoyo del Plan de Calidad, el informe «Análisis de los factores de riesgo y la probabilidad de fractura por fragilidad en una cohorte de mujeres con indicación de densitometría ósea».²⁶ El objetivo general del estudio fue describir las características y los resultados de una cohorte de mujeres con indicación de densitometría ósea, y evaluar la aplicación de la herramienta de estimación del riesgo de fractura FRAX®. La cohorte recogía información relativa a 49.735 mujeres: resultado de la densitometría ósea (DO) y datos epidemiológicos, recogidos mediante una encuesta estructurada de factores de riesgo. Los resultados del estudio mostraban que en el grupo de mujeres estudiadas los principales factores de riesgo de osteoporosis y fractura por fragilidad eran la edad, el resultado de la densitometría y el antecedente personal de fractura. La capacidad predictiva del modelo FRAX era desigual según la edad de las pacientes, adecuada para predecir el riesgo de fractura de cadera en mujeres menores de 65 años y el de fractura osteoporótica en mujeres mayores de 65 años. Por otro lado, y aunque el riesgo de fractura quedaba correctamente categorizado, las limitaciones del estudio, relativas, entre otras, a la falta de seguimiento, invita-

ban a interpretar con prudencia tanto el riesgo absoluto de fractura como los resultados obtenidos.

Para profundizar en este punto, se ha planteado llevar a cabo un estudio con una muestra aleatoria de mujeres de la cohorte de CETIR con una densitometría anterior al año 1999. En esta muestra se quería recuperar la información relativa a la fractura por fragilidad ocurrida con posterioridad (mediante entrevista telefónica) garantizando así un seguimiento máximo de 10 años en caso de no fractura.

Por otro lado, la posibilidad de cruzar la base de datos de nuestra cohorte con la del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria (CMB-DAH) nos permitiría identificar con gran exhaustividad las fracturas de cadera ocurridas en un período determinado, y analizar la capacidad predictiva del modelo FRAX específicamente para esta fractura.

Hipótesis

La capacidad predictiva del modelo FRAX será desigual en función de la edad de los pacientes y de la presencia de factores de riesgo como los antecedentes personales de fractura.

El modelo FRAX para mujeres españolas infraestima el riesgo de fracturas osteoporóticas (antebrazo, húmero, vértebra y cadera).

El modelo FRAX para fracturas de cadera está suficientemente bien calibrado.

Objetivos

Analizar la capacidad predictiva de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura por fragilidad en una cohorte de mujeres con una DO realizada hace 10 años o más.

Objetivos específicos:

- 1) Analizar la calibración y discriminación de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura osteoporótica (antebrazo, húmero, vértebra y cadera).
- 2) Analizar la calibración y discriminación de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura de cadera.

Metodología

Diseño y población

Cohorte retrospectiva con seguimiento hasta fractura por fragilidad, de una población de mujeres de entre 40 y 90 años con una DO de cuello de fémur y con una entrevista válida en CETIR Centre Mèdic.

La fuente de información

La fuente de información primaria de este estudio fue el registro informatizado del departamento de Densitometría de CETIR de Barcelona. En dicho departamento se almacenan los datos de las pacientes que acuden a realizarse una DO por derivación de un facultativo. La variable principal de análisis fue la fractura por fragilidad. Se descartaron las fracturas por traumatismo de gran intensidad. Se incluyeron las producidas por bajo impacto en húmero, muñeca, vértebra y cadera.²⁷ Las fracturas no fueron confirmadas mediante radiografía, y solo se tuvo en cuenta la primera fractura identificada durante la fase de seguimiento. No hubo opción a casos con múltiples fracturas.

La fuente de información secundaria de este estudio fue el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias (CMBDAH) de Cataluña correspondiente a las pacientes que en el período 2003 a 2009 hubieran ingresado en un centro hospitalario de agudos con diagnóstico de fractura de fémur, según los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC) (820.xx, 733.14 y 733.15).

Recogida de información

En cada visita se realizó una DO y una entrevista estructurada para la valoración de los factores de riesgo más importantes relacionados con una DMO baja y las fracturas por fragilidad. Quedaron excluidas del estudio aquellas mujeres que no disponían del resultado de la DXA en el cuello del fémur en la primera visita y las que el técnico radiólogo consideró que la entrevista no fue válida por problemas de comunicación con la paciente, tanto por causa física (hipoacusia) como psíquica (deterioro cognitivo, amnesia o determinados trastornos mentales). La DO la realizaron técnicos del centro formados según el protocolo de medición recomendado por el fabricante de los equipos, y la medida de la DMO fue categorizada según las recomendaciones de la OMS en: DMO normal (puntuación $T > -1$), osteopenia ($-2,5 > \text{puntuación } T \geq -1$), osteoporosis (puntuación $T \leq -2,5$) utilizando la puntuación T

en cuello de fémur. Durante el estudio se usaron diferentes equipos de medición de la DMO del mismo fabricante, Lunar Corp. – GE Healthcare Madison WI, EE. UU. (modelos: Advance, Expert y Prodigy). En la entrevista se recogieron datos demográficos, antropométricos (vía medición), antecedentes personales y familiares de fractura por fragilidad, osteoporosis, o ambas; otras comorbilidades; historia ginecoobstétrica; cuestiones relacionadas con el estilo de vida, y una encuesta validada sobre el consumo diario de calcio.²⁸ Los antecedentes familiares de osteoporosis, fractura osteoporótica, o ambos, en alguno de los progenitores se recogieron de forma conjunta. En los antecedentes personales se tuvo en cuenta la fractura previa por fragilidad y aquellos antecedentes patológicos que pudieran influir en el estado de la DMO: artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, ansiedad nerviosa, hipertiroidismo y osteoporosis secundaria. También los fármacos que pudieran repercutir negativamente sobre el metabolismo óseo, como los corticoides, los anticonvulsivos y los diuréticos. Tanto los antecedentes patológicos, como el consumo de fármacos fueron analizados de forma independiente como variables dicotómicas (presencia o ausencia del antecedente/fármaco). De la historia ginecoobstétrica se recogieron la edad de la menarquía y de la menopausia, el número de gestaciones superiores a seis meses y la lactancia materna durante más de tres meses. La actividad física semanal e intensidad (ocasional, < 5 horas o ≥ 5 horas semana) realizada por las mujeres fue clasificada como sedentaria si era ocasional. Finalmente, se preguntó a las pacientes por el hábito tabáquico (fumadora, exfumadora o no fumadora), por el consumo > 3 unidades de alcohol/día (una unidad representa 8-10 g de alcohol) y por la ingesta diaria de calcio (≤ 500 mg/día).

Gestión de los datos de fractura osteoporótica

Para analizar la capacidad predictiva de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura osteoporótica se seleccionó una muestra aleatoria de mujeres de la cohorte CETIR que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Mujeres con una edad comprendida entre los 40 y los 90 años.
2. Con una densitometría ósea de cuello de fémur anterior al año 1999.
3. Y con una entrevista válida en la visita basal.

La extracción de la muestra se hizo mediante la asociación de un número generado por una función aleatoria que asigna valores de una distribución uniforme entre 0 y 1 fijada una semilla. Aquellas mujeres incluidas en la muestra que disponían de al menos una visita de seguimiento y esta se había producido 10 años o más a posteriori de la visita basal eran incluidas

directamente en la base de datos de análisis. También se incluyeron aquellas mujeres con al menos una visita de seguimiento en las que se había registrado una nueva fractura por fragilidad. Las restantes fueron contactadas por teléfono mediante personal entrenado de CETIR para realizarles una encuesta (**ANEXO I**). En esta entrevista las variables recogidas fueron: aceptar participar (sí/no), *exitus* (sí/no) y fecha de la muerte, fractura en progenitores (sí/no), fractura por fragilidad (sí/no), fecha de la fractura, localización de la fractura y tratamiento recibido.

Gestión de los datos de fractura de cadera

Para analizar la capacidad predictiva de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura de cadera se seleccionaron todas las mujeres de la cohorte CETIR que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad comprendida entre los 40 y los 90 años.
2. DO de cuello de fémur posterior al año 2003.
3. Entrevista válida en la visita basal.
4. Indicación de DO fruto de una derivación de un médico del Institut Català de la Salut.

Los datos de estas mujeres fueron cruzados con los del CMBDH correspondiente a las pacientes que en el período 2003 a 2009 hubieran ingresado en un centro hospitalario de agudos con diagnóstico de fractura de fémur, con el objetivo de identificar todas aquellas mujeres que habían padecido un ingreso por fractura de cadera. Aquellas con una indicación de DO anterior al año 2003 no disponían de información suficiente para ser identificadas en la base de datos del CMBDH.

Tamaño muestral

Para fijar el tamaño muestral necesario para analizar la capacidad predictiva de la versión española del modelo FRAX de predicción de fractura osteoporótica y de fractura de cadera se ha tenido en cuenta en el estadístico c de discriminación, que para variables dicotómicas equivale al área debajo de la curva ROC. Según la literatura científica del modelo FRAX esperaríamos un valor de $c = 0,8$ con una desviación estándar de 2,2. En este caso con una mínima diferencia de 0,1 respecto de este estadístico, el tamaño muestral necesario sería de 1.536 mujeres. Si añadimos un número esperado de pérdidas del 20% resulta una muestra de 2.086 mujeres (**ANEXO II**).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, 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. Mediante el modelo FRAX se calculó para cada mujer la probabilidad estimada de fractura osteoporótica y la probabilidad estimada de fractura de cadera.

Para validar la capacidad predictiva del modelo FRAX tanto de fracturas osteoporóticas como de fractura de cadera se estudiaron la calibración y la discriminación del modelo. Para analizar la calibración se calculó la razón entre las fracturas esperadas por el modelo a 10 años y observadas y su IC al 95%. Las fracturas esperadas fueron el resultado de la suma de las probabilidades de cada paciente y las observadas, y la suma de las fracturas observadas en las pacientes. La división de la muestra en deciles de riesgo nos permitió calcular el número de fracturas observadas y esperadas en cada uno de ellos y contrastar la hipótesis de igual distribución mediante la prueba estadística χ^2 (ji cuadrado). Si esta resultaba estadísticamente significativa ($p < 0,05$), se rechazaba la hipótesis nula de igual distribución por deciles de riesgo entre el número de fracturas observadas y las esperadas por el modelo. La discriminación fue medida mediante el estadístico c que para variables dicotómicas equivale al área debajo de la curva ROC. Un valor próximo al 50% sugiere nula capacidad discriminante y un valor próximo a 1 máxima capacidad discriminante; el valor esperado para el modelo FRAX era del 80%. Además, se realizó un análisis de sensibilidad replicando los análisis de calibración y discriminación también en diferentes subgrupos en función de la edad de las pacientes (< 55, 55 - < 65, 65 - < 75 y ≥ 75 años), la clasificación DMO en el cuello del fémur (normal, osteopenia y osteoporosis) y la presencia de antecedentes personales de fractura. Para el análisis estadístico y la gestión de los datos se utilizó el paquete estadístico Stata 11.0 para Windows.

Resultados

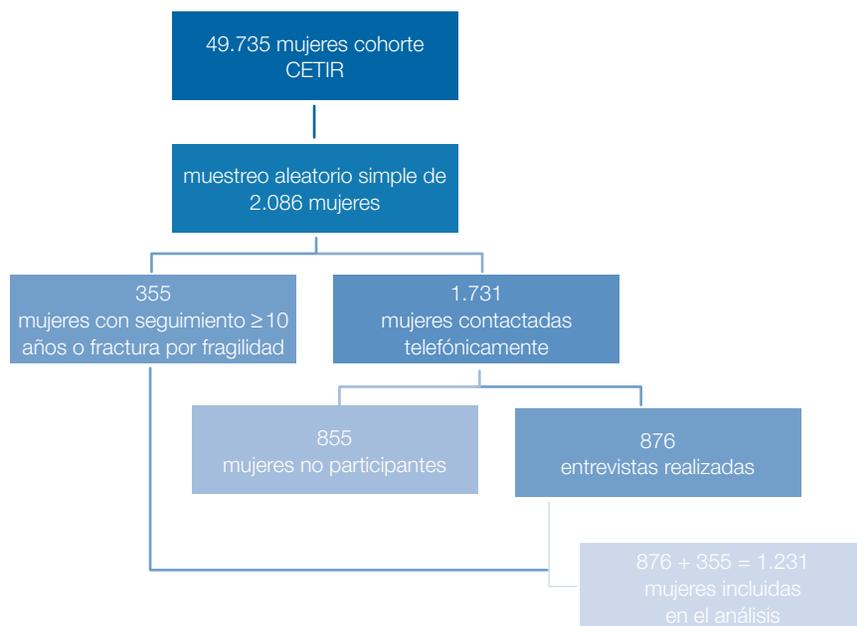
Validación modelo FRAX de fractura osteoporótica

La población de mujeres de la cohorte CETIR con una edad comprendida entre 40 y 90 años, con una densitometría de cuello de fémur anterior al año 1999 y una entrevista válida en la visita basal es de 49.735 mujeres. Se seleccionó una muestra de 2.086 mujeres por medio de un muestreo aleatorio simple. De estas, 355 fueron incluidas en las bases de datos de análisis al disponer de un seguimiento de 10 años o por declarar una nueva fractura por fragilidad (antebrazo, húmero, vértebra o cadera) en las visitas de seguimiento. Se intentó contactar por teléfono hasta un máximo de tres veces con las restantes 1.731 mujeres. Se pudieron realizar 876 encuestas, lo que representa una tasa de respuesta telefónica del 51%. Los motivos de no respuesta fueron los siguientes: el número de teléfono al que se llamaba no contestaba nadie (533 mujeres), el número de teléfono al que se llamaba era erróneo (189 mujeres), la persona contactada no quería participar en el estudio (28 mujeres) y otras circunstancias (105 mujeres). Finalmente el número de mujeres incluidas en el análisis fue 1.231 (**figura 1**), lo que representa una tasa de respuesta global del 59%. No hubo grandes diferencias entre las mujeres que participaron y las que no lo hicieron (**ANEXO III**), si bien el porcentaje de no respuesta entre las mujeres mayores de 65 años fue del 45% y entre las que tenían menos de 65 años fue del 40%.

La duración media del seguimiento para las 1.231 mujeres incluidas fue de 9,8 años (DE 2,6), lo que representa un total de 12.015,71 mujeres-año de seguimiento. La media de edad de las participantes fue de 56,8 años (DE 7,8), un 82% tenía menos de 65 años. En total un 23,5% presentaba antecedentes familiares en progenitores de osteoporosis, fractura por fragilidad, o ambas. El 15% resultó tener al menos un antecedente personal de fractura por fragilidad y el valor medio del resultado de la DO basal, en el cuello del fémur con puntuación T, fue de -1,4 (DE 1,1). La prevalencia de osteoporosis fue del 16%. La descripción de la prevalencia de otros factores de riesgo de fractura se presenta estratificada por grupos de edad en la **tabla 1**.

Un total de 222 mujeres (18,1%) declararon al menos una fractura por fragilidad en las visitas posteriores a la basal, lo que representa una tasa de 19 fracturas por 1.000 mujeres-año. Por tipos de fractura, la más frecuente fue la de antebrazo con 106 casos, seguida de la vertebral con 78 casos, la de húmero con 25 casos y finalmente la de cadera con 13 casos. La tasa de fractura osteoporótica en las mujeres menores de 55 años fue de 14 por 1.000

Figura 1. Población de análisis para modelo FRAX en fractura osteoporótica



mujeres-año, entre 55 y menos de 65 años de 19 por 1.000 mujeres-año, entre 65 y menos de 75 años de 28 por 1.000 mujeres-año y en las que tenían 75 o más años de 67 por 1.000 mujeres-año.

En la **tabla 2** se presenta la calibración del modelo FRAX para fracturas totales. En global el modelo parece infraestimar las fracturas, siendo el número de fracturas observadas 3,9 (IC 95% 3,4-4,5) veces mayor que las esperadas por el modelo. Por deciles de probabilidad de fractura se observa (**tabla 2**) una menor infraestimación en los deciles de mayor riesgo y el test de calibración de la χ^2 resultó estadísticamente significativo (p -valor < 0,0001), interpretándose que puede rechazarse la hipótesis de que la distribución por deciles de riesgo del número de fracturas esperadas sea igual que la distribución del número de fracturas observadas en estos mismos grupos. El estadístico de discriminación (área bajo la curva ROC, **figura 2**) no alberga mejores resultados siendo este del 61% (IC 95% 57-65%). En la **tabla 3** se presentan los resultados del análisis de sensibilidad para diferentes factores de riesgo: grupos de edad, mujeres con osteoporosis densitométrica y mujeres con antecedente de fractura. En todos, el número de fracturas observadas es al menos dos veces superior al de fracturas esperadas por el modelo FRAX, y la infraestimación del modelo es menor cuanto mayor es el grupo de riesgo. Los estadísticos de discriminación que presenta el modelo para estos factores de riesgo confirman los resultados para el conjunto con valores puntuales entre el 47 y el 63%.

Tabla 1. Descripción de las principales características de las pacientes de la muestra de validación de fractura osteoporótica.

	< 55 años		55-< 65 años		65-< 75 años		≥75 años	
	(n = 542)		(n = 463)		(n = 215)		(n = 11)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	26,2	4,0	26,8	3,7	27,1	3,7	27,0	4,1
Inicio menarquia (años)	12,8	1,5	13,2	1,7	13,3	1,7	13,6	1,9
Inicio menopausia (años)	45,3	5,1	47,2	5,8	47,6	5,9	47,2	7,4
N.º de gestaciones (> 6 meses)	2,2	1,4	2,4	1,5	2,1	1,6	3,0	1,4
Consumo diario calcio (mg/día)	825,4	309,1	804,4	276,2	765,0	239,0	757,3	334,2
Puntuación T ^c	-1,0	1,0	-1,6	1,0	-2,2	0,8	-2,6	0,6
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ant. personales de fractura ^a	49	9,0	77	16,6	56	26,1	3	27,3
Ant. familiar osteoporosis/fractura ^b	134	24,7	114	24,6	41	19,1	0	0,0
Índice de Masa Corporal < 20 kg/m ²	16	3,0	9	1,9	4	1,9	1	9,1
Artritis reumatoide	3	0,6	4	0,9	2	0,9	0	0,0
Osteoporosis secundaria	8	1,5	14	3,0	7	3,3	0	0,0
Nulipara	47	8,7	51	11,2	34	15,6	1	9,1
Lactancia ≥ 3 meses	301	55,5	292	63,1	138	64,2	10	90,9
Corticoides	14	2,6	18	3,9	9	4,2	0	0,0
Consumo diario calcio < 500 mg/día	35	6,6	48	10,5	19	9,0	3	27,3
Sedentarismo	374	69,0	341	73,7	167	77,7	9	81,8
Fumadora actual	58	10,7	19	4,1	4	1,9	0	0,0
Resultado DO ^c								
Osteopenia	254	46,9	271	58,5	105	48,8	4	36,4
Osteoporosis	29	5,4	73	15,8	90	41,9	7	63,6

DE: desviación estándar. a) Antecedentes personales de fractura. b) Antecedentes familiares en progenitores de osteoporosis, fractura osteoporótica, o ambas. c) Resultado densitometría ósea basal en cuello de fémur.

Tabla 2. Estadísticos de calibración del modelo FRAX de fractura osteoporótica

Delices	n	Observadas		Esperadas		O/E	IC 95%	
		Fx	No Fx	Fx	No Fx			
1	125	12	113	1,5	123,5	8,03	4,56	14,14
2	123	16	107	1,9	121,1	8,42	5,16	13,74
3	122	14	108	2,3	119,7	6,15	3,64	10,38
4	123	18	105	2,8	120,2	6,46	4,07	10,25
5	123	22	101	3,4	119,6	6,50	4,28	9,88
6	124	20	104	4,2	119,8	4,74	3,06	7,34
7	123	33	90	5,3	117,7	6,28	4,47	8,84
8	122	20	102	6,9	115,1	2,90	1,87	4,5
9	123	25	98	9,5	113,5	2,62	1,77	3,88
10	123	42	81	19,1	103,9	2,20	1,63	2,98

Fx: con fractura; No Fx: sin fracturar; O/E: observadas/esperadas; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Figura 2. Área bajo la curva ROC del modelo FRAX de fractura osteoporótica

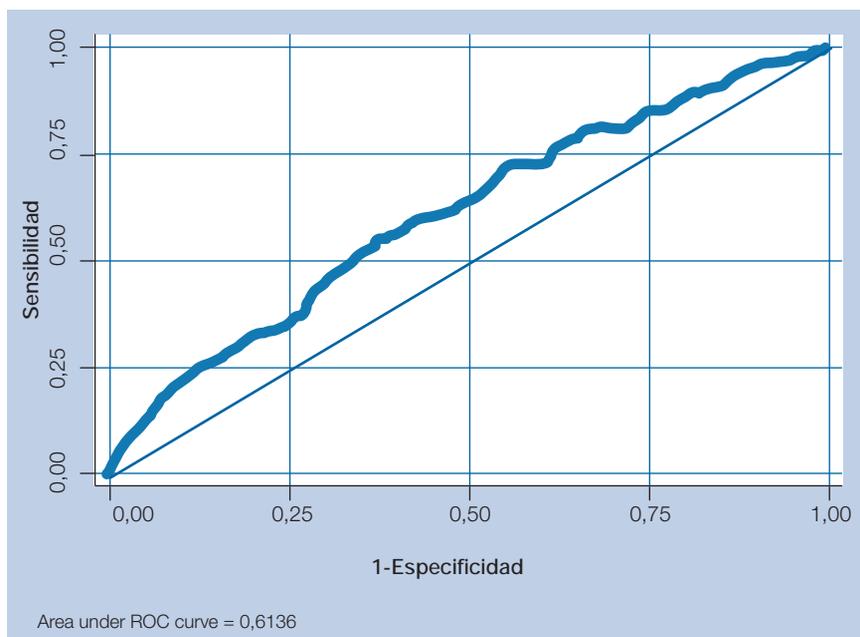


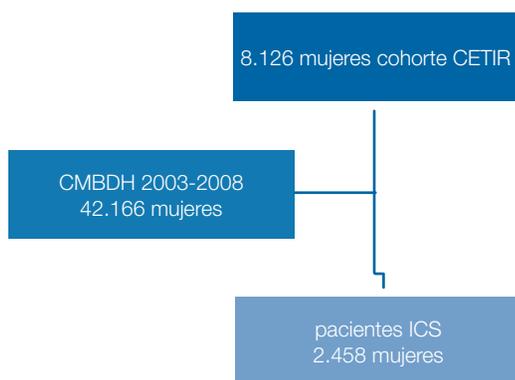
Tabla 3. Estadísticos de calibración y discriminación del modelo FRAX en subgrupos de riesgo de fractura osteoporótica												
	n	Observadas		Esperadas		Calibración			Discriminación			
		Fx	No Fx	Fx	No Fx	O/E	IC 95%	ROC	IC 95%			
Edad												
40-< 55 años	543	74	469	13,48	529,52	5,49	4,37	6,89	59,69	52,57	66,82	
55-< 65 años	463	87	376	21,31	441,69	4,08	3,31	5,04	58,19	51,12	65,25	
65-< 75 años	215	56	159	20,48	194,52	2,73	2,10	3,55	50,79	41,41	60,17	
≥ 75 años	11	6	5	1,57	9,43	3,18	1,32	7,63	46,67	6,82	86,51	
DMO												
Normal	398	47	351	8,37	389,63	5,61	4,22	7,47	53,66	44,81	62,51	
Osteopenia	634	125	509	26,81	607,19	4,63	3,88	5,51	57,12	51,68	62,56	
Osteoporosis	199	51	148	21,66	177,34	2,35	1,79	3,10	62,87	53,84	71,90	
Fractura basal												
No	1.046	174	872	38,77	1.007,23	4,46	3,84	5,18	59,31	54,71	63,91	
Sí	185	49	136	18,07	166,93	2,71	2,05	3,59	61,59	52,27	70,91	

Fx: con fractura; No Fx: sin fracturar; O/E: observadas/esperadas; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ROC: área bajo la curva ROC; DMO: densidad mineral ósea.

Validación modelo FRAX de fractura de cadera

El conjunto de mujeres de la cohorte CETIR con una edad comprendida entre 40 y 90 años, con una densitometría de cuello de fémur posterior al año 2003 y una entrevista válida en la visita basal es de 8.126 mujeres. De todas ellas, 2.458 (figura 3) fueron derivadas por un médico del Institut Català de la Salut.

Figura 3. Población de análisis para modelo FRAX en fractura de cadera



La duración del seguimiento para las 2.458 mujeres incluidas fue desigual, con una media de 2,5 años de seguimiento (DE 1,1), lo que representa un total de 6.070,03 mujeres-año de seguimiento. La media de edad de las participantes fue de 59,8 años (DE 9,1), de las que un 69% tenía menos de 65 años. En total un 25% presentaba antecedentes familiares en progenitores de osteoporosis, fractura por fragilidad, o ambas. El 16% resultó tener al menos un antecedente personal de fractura por fragilidad, siendo este porcentaje muy distinto en función de la edad. El valor medio del resultado de la primera DO, en el cuello del fémur con puntuación T, fue de -1,4 (DE 1,0) y la prevalencia de osteoporosis fue del 13%. La descripción de la prevalencia de otros factores de riesgo de fractura osteoporótica se presenta estratificada por grupos de edad en la **tabla 4**.

De las 2.458 mujeres incluidas, un total de 30 mujeres (1,2%) presentaron una fractura de cadera por fragilidad. Este porcentaje representa una tasa de cinco fracturas por 1.000 mujeres-año. La tasa de fractura de cadera en las mujeres menores de 65 años fue de dos por 1.000 mujeres-año, entre 65 y menos de 75 años de seis por 1.000 mujeres-año y en las que tenían 75 o más años de 31 por 1.000 mujeres-año.

Tabla 4. Descripción de las principales características de las pacientes de la muestra de validación de fractura de cadera												
	< 55 años (n = 802)			55-< 65 años (n = 898)			65-< 75 años (n = 579)			≥ 75 años (n = 179)		
	Media	DE		Media	DE		Media	DE		Media	DE	
	n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	26,1	4,3	27,3	4,2	27,9	4,1	27,6	4,1	27,9	4,1	27,6	4,1
Inicio menarquia (años)	12,7	1,7	13,0	1,7	13,3	1,8	13,5	1,7	13,3	1,8	13,5	1,7
Inicio menopausia (años)	45,9	5,2	48,3	5,6	48,1	5,6	48,2	5,9	48,1	5,6	48,2	5,9
N.º de gestaciones (> 6 meses)	1,9	1,2	2,3	1,3	2,3	1,6	2,3	1,8	2,3	1,6	2,3	1,8
Consumo diario calcio (mg/día)	814,5	267,2	796,8	251,3	817,7	274,0	758,9	225,2	817,7	274,0	758,9	225,2
Puntuación T ^c	-0,9	1,0	-1,3	0,9	-1,8	0,9	-2,4	0,8	-1,8	0,9	-2,4	0,8
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ant. personales de fractura ^a	55	6,86	130	14,48	147	25,39	61	34,08	147	25,39	61	34,08
Ant. familiar osteoporosis/fractura ^b	248	30,92	230	25,61	118	20,38	17	9,50	118	20,38	17	9,50
Índice de Masa Corporal < 20 kg/m ²	35	4,36	21	2,34	8	1,38	3	1,68	8	1,38	3	1,68
Artritis reumatoide	6	0,75	4	0,45	2	0,35	0	0	2	0,35	0	0
Osteoporosis secundaria	18	2,24	30	3,34	28	4,84	7	3,91	28	4,84	7	3,91
Lactancia ≥ 3 meses	93	11,6	82	9,13	73	12,61	32	17,88	73	12,61	32	17,88
Corticoides	374	46,63	555	61,80	397	68,57	112	65,57	397	68,57	112	65,57
Consumo diario calcio < 500 mg/día	19	2,37	24	2,67	16	2,76	5	2,79	16	2,76	5	2,79
Sedentarismo	67	8,39	77	8,60	42	7,28	19	10,61	42	7,28	19	10,61
Fumadora actual	283	35,29	317	35,5	237	40,93	93	51,96	237	40,93	93	51,96
Resultado DMO ^c :	156	19,45	68	7,57	7	1,21	3	1,68	7	1,21	3	1,68
Osteopenia	377	47,01	503	56,01	363	62,69	83	46,37	363	62,69	83	46,37
Osteoporosis	28	3,49	76	8,46	125	21,59	89	49,72	125	21,59	89	49,72

DE: desviación estándar. a) Antecedentes personales de fractura. b) Antecedentes familiares en progenitores de osteoporosis, fractura osteoporótica, o ambas. c) DMO basal en cuello de fémur.

En la **tabla 5** se presenta la calibración del modelo FRAX para fracturas de cadera. En general el modelo parece estimar correctamente el número de fracturas observadas (O/E 0,8 IC 95% 0,6-1,2). Por deciles de probabilidad de fractura a 10 años según el modelo FRAX se observa un resultado parecido, el test de calibración de la χ^2 resultó estadísticamente no significativo (p-valor = 0,704), interpretándose que no podemos rechazar la hipótesis nula de que la distribución por deciles de riesgo del número de fracturas esperadas sea igual que la distribución del número de fracturas observadas en estos grupos. El estadístico de discriminación (**figura 4**) presenta un valor satisfactorio del 78%, con un IC que incluye el 80% (IC 95% 69-88%). En la **tabla 6** se presentan los resultados de fracturas observadas y esperadas para tres reconocidos factores de riesgo: grupos de edad, mujeres con osteoporosis densitométrica y mujeres con antecedentes de fractura. En los grupos de menor riesgo (las más jóvenes, con DO normal o sin antecedentes de fractura) el número de fracturas observadas es superior al de fracturas esperadas por el modelo FRAX. Los estadísticos de discriminación que presenta el modelo para estos factores de riesgo parecen confirmar los resultados para el conjunto.

	n	Observadas		Esperadas		O/E	IC 95%	
		Fx	No Fx	Fx	No Fx			
1	275	2	273	0,1	274,9	---	---	---
2	243	0	243	0,2	242,8	---	---	---
3	230	0	230	0,4	229,6	---	---	---
4	238	1	237	0,6	237,4	1,68	0,24	11,89
5	261	2	259	1,0	260,0	1,91	0,48	7,63
6	234	1	233	1,4	232,6	0,72	0,10	5,12
7	243	1	242	2,2	240,8	0,45	0,06	3,22
8	243	3	240	3,6	239,4	0,84	0,27	2,60
9	247	7	240	6,8	240,2	1,03	0,49	2,17
10	244	13	231	21,1	222,9	0,61	0,36	1,06

Fx: con fractura; No Fx: sin fracturar; O/E: observadas/esperadas; IC 95%: intervalo de confianza 95%; --- la razón O/E no fue calculada por existir un 0 en observados y/o esperados.

Figura 4. Área bajo la curva ROC del modelo FRAX de fractura de cadera

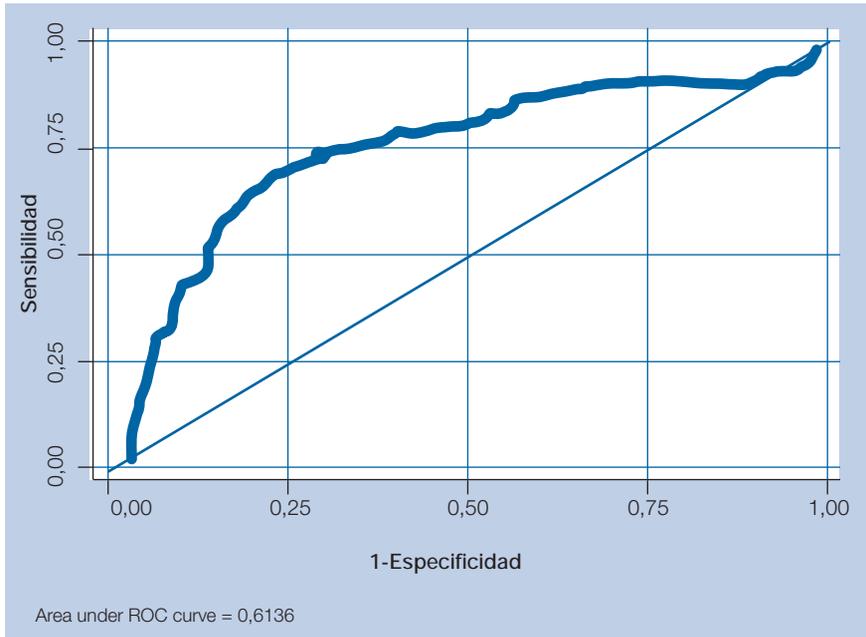


Tabla 6. Estadísticos de calibración y discriminación del modelo FRAX en subgrupos de riesgo de fractura de cadera												
	n	Observadas		Esperadas		Calibración			Discriminación			
		Fx	No Fx	Fx	No Fx	O/E	IC 95%	ROC	IC 95%	ROC	IC 95%	
Edad												
40-< 55 años	802	9	793	2,64	799,36	3,41	1,77	6,55		67,45	44,58	90,32
55-< 65 años	898	0	898	5,99	892,01	---	---	---		---	---	---
65-< 75 años	579	8	571	15,18	563,82	0,53	0,26	1,05		69,47	56,51	82,44
≥ 75 años	178	13	165	13,54	164,46	0,96	0,56	1,65		69,23	55,99	82,47
DMO												
Normal	812	2	810	1,29	810,71	1,55	0,39	6,18		12,01	0,00	29,58
Osteopenia	1.328	17	1.311	15,80	1.312,20	1,08	0,67	1,73		72,90	59,09	86,71
Osteoporosis	317	11	306	20,28	296,72	0,54	0,30	0,98		83,31	72,21	94,42
Fractura basal												
No	2.064	21	2.043	24,44	2.039,56	0,86	0,56	1,32		75,47	62,67	88,26
Sí	393	9	384	12,92	380,08	0,70	0,36	1,34		80,66	68,79	92,53

Fx: con fractura; No Fx: sin fracturar; O/E: observadas/esperadas; IC 95%: intervalo de confianza 95%; ROC: área bajo la curva ROC; DMO: densidad mineral ósea.

Discusión

La capacidad predictiva del modelo FRAX sobre las mujeres incluidas en el estudio es desigual en función de si estima el riesgo de fractura osteoporótica o el riesgo de fractura de cadera. Para la fractura osteoporótica, el modelo FRAX infraestima el número de fracturas observadas. Esta infraestimación es mayor en los deciles de baja probabilidad y menor en los deciles de alta probabilidad. Así mismo, es menor entre las mujeres de más de 65 años, con osteoporosis densitométrica y con antecedentes personales de fractura. Para la fractura de cadera, el número de fracturas esperadas según los valores de probabilidad del modelo FRAX coincide con el número de fracturas observadas. Esta estimación es bastante homogénea en los diferentes deciles de probabilidad, aunque debido al reducido número de fracturas de cadera identificadas hay que tomar con cautela estos resultados, pues la potencia de los tests estadísticos realizados es baja ($< 70\%$). Igualmente sucede en los análisis realizados por subgrupos, donde la estimación es mejor entre las mujeres de más de 65 años, con osteoporosis densitométrica y con antecedentes personales de fractura.

En nuestro contexto aún no existen resultados publicados para comparar la validación de la capacidad predictiva de la versión española del modelo FRAX. Aunque actualmente hay en marcha al menos tres estudios con este propósito, que están aportando resultados preliminares, los resultados definitivos se esperan en uno o dos años. Se trata de los estudios ECOSAP,²³ FRIDEX²² y ESOSVAL-R,²⁴ realizados en población hospitalaria y ambulatoria. El primero ha dado los primeros frutos en una presentación en el último congreso de la SEIOMM²⁹ donde se identificaba una sobrevaloración e infravaloración del riesgo en los casos extremos de riesgo de fractura, destacando la limitada linealidad del instrumento. Estudios realizados en otros contextos también han identificado limitaciones en la capacidad predictiva del modelo FRAX. En el estudio de Ensrud et al.,³⁰ realizado en una cohorte prospectiva de 6.252 mujeres de más de 65 años con un seguimiento prospectivo medio de casi siete años, decidieron comparar la capacidad predictiva del modelo FRAX con otros modelos más simples basados en el resultado de la densitometría ósea y la edad o en el resultado de la densitometría ósea y los antecedentes personales de fractura. Los resultados del estudio sugerían que el uso del modelo desarrollado por el equipo de la Universidad de Sheffield no mejoraba la capacidad predictiva de los modelos más simples. Resultado que, por otro lado, ya fue identificado en los estudios de desarrollo y validación del FRAX,¹⁸ donde la mejora del modelo FRAX frente a un modelo con solo el resultado de la densitometría ósea en la predicción de cadera no era mucho mayor y la capacidad discriminativa era prácticamente

la misma. En el estudio de Sandhu et al.³¹ se comparó la capacidad predictiva del modelo FRAX para Reino Unido, el modelo FRAX para Estados Unidos y el modelo Garvan³¹ en una muestra de 144 mujeres y 56 hombres australianos con un seguimiento prospectivo medio de casi cuatro años. Los resultados del estudio sugerían que los tres modelos ofrecían estimaciones aceptables en las mujeres, si bien en hombres los modelos FRAX presentaban una pobre capacidad discriminativa. Los autores apuntaron como hipótesis explicativa para este hecho la baja representación de los hombres en los estudios utilizados para desarrollar los modelos. Así, para la versión española, podría estar sucediendo algo parecido con una sobrerrepresentatividad o una infrarrepresentatividad de ciertas zonas del estado en la muestra de desarrollo. No hay que olvidar que en España la incidencia de fracturas de cadera puede ser de hasta el doble según la comunidad autónoma.³²

En la entrevista basal los antecedentes familiares de fractura se preguntaron de forma conjunta con los antecedentes familiares de osteoporosis. Esto hizo que la pregunta fuera inespecífica en relación al riesgo de fractura por fragilidad, y que la respuesta pudiera incluir un sesgo de memoria en los grupos de mayor edad. En estos grupos, si bien la fractura puede ser recordada, difícilmente lo será el diagnóstico de osteoporosis puesto que esta clasificación no se empezó a utilizar hasta hace unos 20 años. A las mujeres incluidas en la muestra, que fueron contactadas por teléfono, se les preguntó exclusivamente por los antecedentes familiares de fractura (descartando explícitamente las fracturas por traumatismo de intensidad). De las 289 mujeres que en la entrevista basal dijeron que tenían antecedentes familiares de fractura u osteoporosis, 70 (24,2%) dijeron en la entrevista telefónica que no tenían antecedentes familiares de fractura. En conjunto, el porcentaje de mujeres con antecedentes familiares de fractura se reduce del 23,5 al 17,8%, confirmándose la falta de especificidad y la sobrestimación que genera preguntar de forma conjunta los antecedentes de fractura u osteoporosis en familiares. En relación al FRAX esta supuesta sobrestimación de la prevalencia de los antecedentes familiares habría sobrestimado el riesgo de fractura a 10 años. Dado que las conclusiones del estudio apuntan a que el FRAX infraestima el riesgo de fractura osteoporótica, esta supuesta sobrestimación del riesgo producida por tratar de forma conjunta los antecedentes familiares de fractura y osteoporosis vendría a confirmar aún más la infraestimación del riesgo de fractura osteoporótica.

Las fracturas por fragilidad fueron declaradas por las participantes, y no fueron confirmadas mediante radiografía. Los estudios realizados sobre la validez de esta forma de recoger las fracturas han concluido que es una forma bastante acurada, especialmente para cadera y antebrazo/muñeca y menos para vértebra. En un estudio³³ realizado en 510 pacientes europeas, un 89% de las fracturas declaradas por las propias pacientes pudieron ser

confirmadas y este porcentaje fue mayor en mujeres (91%). En otro estudio³⁴ de validación, realizado en una muestra de mujeres del estudio OSTPRE, el 84% de las fracturas fueron ratificadas. Finalmente en una amplia muestra de mujeres posmenopáusicas de múltiples etnias,³⁵ el porcentaje de fracturas confirmadas de vértebra fue del 51% y apuntaban a factores relacionados con la etnia, a quien reportaba la fractura (el sujeto o un familiar) y a los antecedentes de osteoporosis para explicar la falta de confirmación. En este mismo estudio el porcentaje de acuerdo para la fractura de cadera fue del 78% y de muñeca del 81%. Aplicando estos resultados a nuestro estudio habría que incrementar el porcentaje de fracturas reportadas por las pacientes alrededor de un 10%. Esta circunstancia confirmaría la infraestimación del riesgo del modelo FRAX para las fracturas osteoporóticas al incrementar la razón entre el número de fracturas observadas y esperadas.

El modelo FRAX fue desarrollado para su aplicación en población que no haya recibido tratamiento para la osteoporosis. A las mujeres incluidas en la muestra, que fueron contactadas por teléfono, se les preguntó si habían recibido tratamiento en los últimos 10 años, 436 (35,4%) declararon haber recibido algún tipo de tratamiento (78% bifosfonatos). Las diferencias en el porcentaje de fracturas en las mujeres con (8,3%) y sin tratamiento (23,4%) fueron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 43,66$ p-valor < 0,001). Por otro lado, hubo también diferencias en el número de fracturas observadas y esperadas por FRAX en las mujeres que declararon haber recibido tratamiento (O/E 1,8 IC 95% 1,3-2,5) y las que no (O/E 5,1 IC 95% 4,4-5,8). Estas diferencias ahondarían en la infraestimación del riesgo del modelo FRAX para la fractura osteoporótica en esta muestra.

Las limitaciones de la cohorte CETIR ya fueron discutidas en un informe²⁶ anterior. Las principales amenazas encontradas fueron la validez externa de la cohorte, al estar formada por mujeres con indicación de densitometría ósea por parte de un facultativo, y el sesgo de memoria y mala clasificación, al preguntar por antecedentes de exposición personales, familiares y/o hábitos, en diferentes períodos de la vida. Sin olvidar cuestiones como la elevada discapacidad a un año que presenta la fractura de cadera,³⁶ con una elevada mortalidad por complicaciones, lo que introduce un riesgo competitivo tanto en relación al seguimiento de las pacientes, como a la sucesión del evento.

A pesar de las limitaciones expuestas, el estudio presenta destacados puntos fuertes. El estudio de validación se ha realizado en una muestra clínicamente representativa no implicada en el desarrollo del FRAX, por tanto los resultados dan una idea de una aplicación real de la herramienta. El tiempo de seguimiento promedio de las pacientes es largo en la muestra de validación para la versión del modelo para fracturas osteoporóticas, no tan-

to para la muestra del modelo de cadera. Además, la falta de información actual en relación a la validez del FRAX español requiere de todos los esfuerzos para validar una herramienta que por otro lado ya se está empleando en nuestro entorno: para comparar el riesgo de fractura entre pacientes tratados y no tratados,³⁷ para medir el riesgo absoluto de fractura en un grupo de mujeres en una zona rural³⁸ o para comparar la aplicación de diferentes guías de práctica clínica y el modelo FRAX en una muestra de pacientes con fractura por fragilidad.³⁹ Aunque en estos artículos se explicita la falta de un estudio de validez sobre la herramienta, también se destaca la facilidad y la aplicabilidad de esta. Son puntos indiscutibles pero que a falta de un proceso de validez externa del FRAX español pierden fuerza y requieren una interpretación cautelosa.⁴⁰

Conclusiones

En conclusión, este trabajo muestra que la capacidad predictiva del modelo FRAX para España es desigual en función del tipo de fractura predicho y de los factores de riesgo presentes en la paciente. Así para fracturas osteoporóticas (antebrazo, húmero, cadera y vertebral) el modelo parece infraestimar el riesgo de fractura, de forma más pronunciada en las mujeres con un riesgo más bajo. Por otro lado, para la fractura de cadera el modelo parece estimar correctamente el número de fracturas observadas en esta cohorte, aunque el número de eventos identificados ha sido reducido y este punto podría estar condicionado en el resultado.

Bibliografía

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
2. Díaz CM, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez CR, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(3):86-8.
3. Melton L, Gabriel S, Crowson C. Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int*. 2003;14:383.
4. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int*. 2005;16(3):229-38.
5. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporosis Int*. 2006;17(3):464-70.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS); 2010. AATRM núm. 2007/02.
7. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-52.
8. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23(4):570-8.
9. Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1425-36.
10. Estrada M, Ferrer A, Borràs A, Benítez D, Espallargues M. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y en el control evolutivo de la osteoporosis. Actualización, diciembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Febrero 2006. GPC01/2006.
11. Who Scientific Group. Prevention and management of osteoporosis. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003. p. 921.

12. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-9.
13. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007;177(6):575-80.
14. Leong IY, Chan SP, Tan BY, Sitoh YY, Ang YH, Merchant R, et al. Factors affecting unplanned readmissions from community hospitals to acute hospitals: a prospective observational study. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(2):113-20.
15. González J, Guañabens N, Gómez C, Del Río L, Muñoz M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208(Supl 1):1-24.
16. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Sixth edition. Bloomington, MN (US): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2008.
17. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, et al. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(2 Suppl 1):S95-S112.
18. 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(4):385-97.
19. Reeve J, Silman A, EPOS Study Group. Epidemiology of Osteoporotic Fractures in Europe: towards biologic mechanisms. The European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 1997;7(3):78-83.
20. O'Neill TW, Marsden D, Matthis C, Raspe H, Silman AJ. Survey response rates: national and regional differences in a European multicentre study of vertebral osteoporosis. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(1):87-93.
21. 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(8):1033-46.
22. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguye A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:30.
23. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(3):85-9.
24. Sanfélix-Genovés J, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, Giner V, Gil V, Pas-

- cual M, et al. Development and validation of a population-based prediction scale for osteoporotic fracture in the region of Valencia, Spain: the ESOSVAL-R study. *BMC Public Health*. 2010;10:153.
25. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ, III. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):25-33.
 26. Tebé C, Espallargues M, Estrada M, Casas L, Del Río L, Di Gregorio S. Análisis de los factores de riesgo y la probabilidad de fractura por fragilidad en una cohorte de mujeres con indicación de densitometría ósea. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2009/04.
 27. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jönsson B, de LC, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):417-27.
 28. Musgrave KO, Giambalvo L, Leclerc HL, Cook RA, Rosen CJ. Validation of a quantitative food frequency questionnaire for rapid assessment of dietary calcium intake. *J Am Diet Assoc*. 1989;89(10):1484-8.
 29. González-Macías J, Vila J, Marín F, Díez-Pérez A. Análisis del comportamiento predictivo de la herramienta FRAX en la cohorte de 5.201 mujeres del estudio ECOSAP. XIV Congreso de la SEIOMM. Santander 27-30 octubre de 2009.
 30. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2087-94.
 31. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int*. 2010;21(5):863-71.
 32. Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278-85.
 33. Ismail AA, O'Neill TW, Cockerill W, Finn JD, Cannata JB, Hoszowski K, et al. Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. EPOS Study Group. European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(3):248-54.
 34. Honkanen K, Honkanen R, Heikkinen L, Kroger H, Saarikoski S. Validity of self-reports of fractures in perimenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1999;150(5):511-6.
 35. Chen Z, Kooperberg C, Pettinger M, Bassford T, Cauley J, LaCroix A,

- et al. Validity of self-report for fractures among a multiethnic cohort of postmenopausal women: results from the women's health initiative observational study and clinical trials. *Menopause*. 2004;11 (3):264-74.
36. Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol*. 2009;170(10):1290-9.
 37. Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C, Hoces Otero C, Nolla JM. Riesgo de fractura calculado con el índice FRAX en pacientes con osteoporosis tratados y no tratados. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:189-93.
 38. Gómez-Navarro R. Aplicación de la herramienta FRAX(R) para la determinación del riesgo de fractura en mujeres de un ámbito rural. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84(3):321-30.
 39. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Rodríguez-Lozano C. Aplicación de las guías clínicas de prevención secundaria de fractura osteoporótica y del índice FRAX en una cohorte de pacientes con fractura por fragilidad. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:290-2.
 40. Díez-Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;1:5-6.

Anexos

Anexo I

Cuestionario de recogida de datos

Validación del modelo predictivo de fractura por fragilidad FRAX

<< Registro anterior Registro siguiente >> Primer registro Último registro Buscar registro

id: [REDACTED]

Nombre: [REDACTED]
Primer apellido: [REDACTED]
Segundo apellido: [REDACTED]
Telefono: [REDACTED]
Telefono2: [REDACTED]
Fecha nacimiento: 20/08/1937
Fecha última visita: [REDACTED]
IDFAC: 211590

Datos estudio

Le llamamos del Centro Médico CETIR. Mi nombre es XXXX, y me gustaría hablar con la Sra. YYYY. Estamos completando el registro de mujeres que se habían realizado una densitometría ósea antes de 1999 en nuestro centro y nos gustaría que nos respondiera algunas preguntas. La información recogida es confidencial y nunca será tratada de forma individual. Además debe saber que según la ley de protección de datos 15/1999 tiene derecho a acceder en cualquier momento a esos datos para o modificarlos y/o suprimirlos.

¿Quiere usted ayudarnos a completar la información de su registro? Sí No 0490

¿Quién responde el cuestionario? Hijo/Hija Otro

Preguntar solo si la respuesta a la pregunta anterior no es la propia paciente.

¿La paciente ha fallecido? No Sí Año exitus: [REDACTED]

¿Sufrieron su padre o su madre alguna fractura? Sí No

¿Ha sufrido Ud alguna fractura? No Sí

Tipo fractura 1: [REDACTED] Año fractura 1: [REDACTED]
Tipo fractura 2: [REDACTED] Año fractura 2: [REDACTED]
Tipo fractura 3: [REDACTED] Año fractura 3: [REDACTED]

Ha recibido Ud algún tratamiento para la osteoporosis en los últimos 10 años o en caso de fractura antes de esto? Por ejemplo Alendronato, Risedronato, Raloxifeno, Calcitonina, Tibolona o Estroncio. Sí No

Tipo de tratamiento: [REDACTED] Duración (en meses): [REDACTED]

(*): No incluir las fracturas que respondan a traumatismos de alta energía (por ejemplo producidas por un accidente de tráfico)

Comentarios: [REDACTED]

Visita Presentación Búsqueda

Anexo II

Tamaño muestral

Para variables dicotómicas el número de acontecimientos (o no acontecimientos, si estos son menos frecuentes) es clave para el cálculo del tamaño muestral. Para validar al modelo nos interesa conocer a qué número de acontecimientos, las diferencias relevantes en el rendimiento del modelo pueden ser detectadas con medidas de calibración y discriminación. Para este cálculo nos podemos basar en las fórmulas basadas en la distribución Normal, donde el número de acontecimientos quedará implícito en el cálculo de la desviación estándar de la medida de rendimiento del modelo.

$$n = \left(\frac{\sigma Z_{(1-\alpha/2)}}{\delta} \right)^2$$

n = Tamaño muestral.

δ = Diferencia relevante en la medida de rendimiento del modelo.

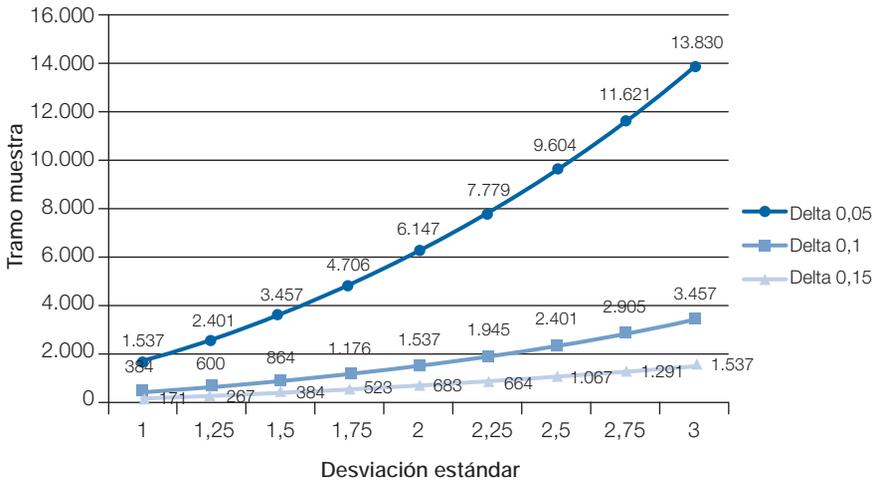
σ = Desviación estándar de la medida de rendimiento del modelo.

$Z_{1-\alpha/2}$ = Valor de la distribución Normal correspondiente, donde α es el error tipo I fijado de forma arbitraria en 0,05.

En la **figura 5** se presentan diferentes escenarios en función de un rango de valores asociados a la mínima diferencia relevante (δ) y desviación estándar (σ) de la medida de rendimiento del modelo.

La medida de rendimiento escogida es la discriminación medida según el estadístico c, que para variables dicotómicas equivale al área bajo la curva ROC. Según la literatura científica del modelo FRAX esperaríamos un valor de $c = 0,8$ con una desviación estándar de 2,2. En este caso parece pues que con una mínima diferencia de 0,1 respecto de este estadístico, el tamaño muestral necesario sería de 1.536 mujeres. Si añadimos un número esperado de pérdidas del 20%, resulta una muestra de 1.921 mujeres.

Figura 5. Diferentes escenarios de cálculo para el tamaño muestral



Anexo III

Comparación entre participantes y no participantes

	Participación				TOTAL	
	No		Sí			
	N	%	N	%	N	%
Edad						
< 55	381	44,7	542	44,0	923	44,3
55-< 65	284	33,3	463	37,6	747	35,8
65-< 75	173	20,3	215	17,4	388	18,6
≥75	15	1,8	12	1,0	27	1,3
Fractura previa						
No	741	86,9	1.048	85,0	1.789	85,8
Sí	112	13,1	185	15,0	297	14,2
Índice de Masa Corporal						
< 20	27	3,2	31	2,5	58	2,8
≥20	826	96,8	1.202	97,5	2.028	97,2
Corticoides						
No	814	95,4	1.192	96,7	2.006	96,2
Sí	39	4,6	41	3,3	80	3,8
Consumo de Ca						
< 500 mg	78	9,1	105	8,5	183	8,8
≥500 mg	769	90,2	1.111	90,1	1.880	90,1
Actividad física						
No	639	74,9	893	72,4	1.532	73,4
Sí	214	25,1	340	27,6	554	26,6
Fumadora						
No	789	92,5	1.152	93,4	1.941	93,0
Sí	64	7,5	81	6,6	145	7,0
Número gestaciones						
Nulípara	135	15,8	133	10,8	268	12,8
Uno o más hijos	718	84,2	1.099	89,1	1.817	87,1
Lactancia						
No	345	40,4	491	39,8	836	40,1
Sí	508	59,6	742	60,2	1.250	59,9
Resultado DO						
Normal	285	33,4	398	32,3	683	32,7
Osteopenia	415	48,7	636	51,6	1.051	50,4
Osteoporosis	153	17,9	199	16,1	352	16,9

