



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**  
**BARCELONA 2014**

**Adequació de l'eina FRAX per determinar el risc de fractura osteoporòtica en població femenina espanyola: anàlisi de la seva capacitat diagnòstica (discriminativa i predictiva) i calibració en la població femenina espanyola**

**TESI DOCTORAL**  
**Genís Roca Figueras**

**DIRIGIDA PER:**  
**Dr. Rafael Azagra Ledesma**  
**Dr. Adolf Díez Pérez**



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA  
BARCELONA 2014

El treball que presenta el doctorand Genís Roca Figueras titulat, "Adequació de l'eina FRAX per determinar el risc de fractura osteoporòtica en població femenina espanyola: anàlisi de la seva capacitat diagnòstica (discriminativa i predictiva) i calibració en la població femenina espanyola", realitzat sota la direcció dels Doctors Rafael Azagra Ledesma i Adolf Díez Pérez, reuneix les condicions acadèmiques vigents per a ser presentat com a tesi per compendi de publicacions, al tribunal legalment constituït i per poder optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Signatura del director de tesi  
Dr. Rafael Azagra Ledesma

Signatura del director de tesi  
Dr. Adolf Díez Pérez

Signatura del doctorand  
Genís Roca Figueras

# RESUM

## RESUM

Les fractures per fragilitat a Espanya, com a la resta de les societats occidentals, augmenten en números absoluts, associades a l'augment de l'esperança de vida. Es necessari identificar adequadament la població de major risc per fractura per fragilitat i prioritzar accions preventives sobre els col·lectius més fràgils. L'OMS va publicar el 2008 l'eina FRAX per a un número creixent de països. És un algoritme online per calcular el risc absolut de fractura principal a 10 anys, però que necessita ajustos o calibracions a cada país per a la seva validació.

El conjunt dels quatre estudis publicats resumeix el procés que finalitza en una proposta de calibració de FRAX per a la població femenina espanyola.

El primer article descriu la cohort FRIDEX formada per dones adreçades des de l'any 2000 per determinar la DMO. Se'ls va determinar la DMO per densitometria tipus DXA, les mesures antropomètriques i un qüestionari ampli sobre factors de risc (FR). L'estudi descriu i quantifica en percentatge la presència dels FR inclosos a FRAX, l'edat, el pes, etc. i els tractaments farmacològics rebuts per a l'osteoporosi. Així queda descrit l'estat basal de FRIDEX, cohort prospectiva de dones espanyoles.

El segon article mostra l'anàlisi de 770 dones de FRIDEX, d'entre 40 a 90 anys en el moment basal. Aquestes complien els criteris de no estar prenent tractament en el moment de l'ingrés en la cohort i van estar seguides durant 10 anys. Els FR que es varen associar al risc de fractura van ser: l'edat, les fractures prèvies, l'artritis reumatoide, tenir osteoporosi en la DXA basal i una major freqüència de caigudes en l'any previ. Les anàlisis també mostraren que la capacitat discriminativa de FRAX, mesurada per l'AUC-ROC amb i sense DMO, era moderada, però no inferior a la DMO amb criteris d'osteoporosi (OMS 1994). Per altra banda, l'anàlisi de la capacitat predictiva, mesurada de forma global amb la ràtio FxObs/FxEsp, va ser de 2,4 amb FRAX sense DMO per fractura principal i 2,8 per fractura de maluc. La prova de *Hosmer-Lemeshow* va mostrar una bona correlació només després de la calibració amb els resultats de la ràtio FxObs/FxEsp.

El tercer article fa una anàlisi dels valors de FRAX resultants d'analitzar els casos de la cohort FRIDEX en la pàgina web per població espanyola comparats amb els resultats de fer-ho en la pàgina web del Regne Unit. Aquest estudi va ser motivat perquè algunes

publicacions orientaven l'ús d'aquesta web en no ajustar-se adequadament FRAX en població femenina espanyola. Els resultats varen mostrar diferències de 2,2 vegades més gran la probabilitat per fractura principal i d'1,6 per maluc del Regne Unit respecte d'Espanya. Els resultats van suggerir que no era aconsellable aquesta pràctica i que calia disposar de llindars d'intervenció ajustats a la població espanyola, d'acord amb els promotors de FRAX.

El quart article proposa un model amb els punts de tall de FRAX que permeten estratificar la cohort en tres grups de risc de patir una fractura principal. Aquest s'estableix en base als resultats reals de fractura soferta durant 10 anys (baix <10%; intermedi 10-20%; alt >20%) i també en la valoració cost-efectiva comparant el model amb la pràctica clínica habitual. Els punts llindars de FRAX que estableixen el model més cost-efectiu són: <5 risc baix;  $\geq 5$  i <7,5 risc intermedi;  $\geq 7,5$  risc alt. Utilitzar aquest model amb els llindars calibrats de FRAX permetria reduir un 82% les DXA i un 35% els tractaments farmacològics, reduint la despesa un 29% per detectar el mateix nombre de dones que pateixen fractura durant 10 anys que en el model de practica mèdica actual.

## **ABSTRACT**

## **ABSTRACT**

Fragility fractures in Spain, as in other Western societies, are increasing in absolute numbers, associated with the increase in life expectancy and it is necessary to properly identify the population at risk of fragility fracture and to prioritize preventive actions on the most vulnerable groups. In 2008, the WHO published the FRAX tool for a growing number of countries. This is an online algorithm to calculate the absolute risk of fracture for 10 years, but it needs some adjustments or calibrations in each country for validation.

The set of four published studies summarizes the process that ends as a FRAX tool calibration proposal for Spanish female population.

The first article describes FRIDEX cohort comprised by women from the year 2000 aimed to determine the bone mineral density (BMD). They were determined BMD by DXA scan, anthropometric measures and an extensive questionnaire on risk factors (RF). The study describes and quantifies in percentages the presence of the RF included in the FRAX tool, as well as the age profile, weight, etc. and also pharmacological treatments received for osteoporosis. Thus it is established the baseline of a prospective cohort.

The second paper shows the analysis of 770 women of the FRIDEX cohort aged between 40 to 90 years old at baseline. These women who met the criteria of not being taking treatment at the time of entry into the cohort have been monitored for 10 years. The RF associated with the risk of fracture were: age, previous fractures, suffering from rheumatoid arthritis, having osteoporosis at the DXA baseline and a higher frequency of falls in the previous year. The analysis also showed that the discriminative capacity of FRAX, as measured by AUC-ROC with and without BMD was moderate, but not lower than BMD criteria for osteoporosis (WHO 1994). On the other hand, the analysis of the predictive ability, as measured globally with the ObsFx /EspFx ratio was 2.4 with FRAX without BMD for major osteoporotic fracture and 2.8 for hip fracture. The Hosmer-Lemeshow test proved a good correlation only after calibration with the results of the ObsFx / EspFx ratio.

The third article is an analysis of the resulting values of FRAX after analysing cases in the cohort FRIDEX website for Spanish population compared with the results of doing so on the website of the United Kingdom. This study was motivated because some publications guiding the use of this website did not fit properly in FRAX Spanish female population.

The results showed differences of 2.2 times more likely to have major fracture and 1.6 to have hip fracture of the UK compared to Spain. The results suggested that this practice was not advisable and necessary intervention thresholds have to be adapted to the Spanish population, according to the developers of FRAX.

The fourth article proposes a model with thresholds that allow FRAX stratify the cohort into three groups of risk of major osteoporotic fracture. These are set based on actual results of fractures suffered for 10 years (low <10%, intermediate 10-20%, high >20%) and also on cost-effective evaluation comparing the model with the clinical practice. The FRAX thresholds that establish the most cost-effective model are: <5 low risk;  $\geq 5$  to <7.5 intermediate risk; High risk  $\geq 7.5$ . Using this model with calibrated FRAX thresholds would reduce by 82% DXA and by 35% of pharmacological treatments, reducing spending by 29% to detect the same number of women who suffer fractures in the current model of common medical practice.



# ÍNDEX

<b>RESUM</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>ÍNDEX</b> .....	9
<b>A. INTRODUCCIÓ</b> .....	11
1. Introducció general .....	12
2. Epidemiologia de les fractures osteoporòtiques .....	16
3. L'eina FRAX .....	22
<b>B. OBJECTIUS</b> .....	29
1. Principal .....	30
2. Secundaris .....	30
<b>C. ARTICLES</b> .....	31
1. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain.....	33
2. FRAX tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort.....	43
3. Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX entre la población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención.....	58
4. Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina espanyola.....	61
<b>D. DISCUSSIÓ</b> .....	70
<b>E. CONCLUSIONS</b> .....	85
<b>F. BIBLIOGRAFIA</b> .....	89
<b>G. APÈNDIX</b> .....	100
<b>H. ACRÒNIMS</b> .....	102
<b>I. AGRAÏMENTS I DEDICATÒRIES</b> .....	105

## **A. INTRODUCCIÓ**

## **A1. INTRODUCCIÓ GENERAL**

## A. INTRODUCCIÓ

### 1.Introducció general

L'osteoporosi és una malaltia asimptomàtica fins que apareix una fractura espontània o després d'un traumatisme de baix impacte. És una de les malalties òssies més freqüents en el ésser humà i representa un problema de salut de primer ordre i en continu augment en les societats avançades. L'alta incidència de malaltia osteoporòtica al món i la seva complicació principal, la fractura per fragilitat (o osteoporòtica), ha estat objecte d'estudi des de fa més de 25 anys (1).

L'any 2008, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va publicar una eina nova per avaluar el risc absolut de fractura per fragilitat: l'eina FRAX (WHO Fracture Risk Assessment tool) (2). Aquesta eina inclou 10 dels factors clínics de risc que han demostrat una forta associació amb la incidència de fractura en estudis previs. L'ítem número 11 d'aquesta eina, i que és opcional, inclou un sol valor de la DMO, mesurada mitjançant una densitometria òssia central (Dual-energy X-ray absorptiometry) (DXA). En concret el T-score de coll femoral o el valor en  $\text{mg}/\text{cm}^2$  de la concentració d'hidroxiapatita del coll femoral. A l'introduir aquestes dades dels pacients a través de la pàgina web, es pot realitzar un càlcul individual de la probabilitat, en percentatge, per predir el risc absolut de fractura de maluc i fractura osteoporòtica principal (clínica vertebral, avantbraç, maluc o humeral), pels propers 10 anys (2), i així ajudar a la presa de decisions als diferents professionals i principalment als metges d'atenció primària en el maneig de l'osteoporosis i la prevenció de fractures per fragilitat.

La cohort FRIDEX (3) (**F**actors de **R**isc de fractura i **D**ensitometria dual de raigs **X**), està constituïda per dones que metges de família i altres especialistes, varen adreçar per practicar una DXA, per a l'estudi inicial d'osteoporosi o per al seguiment de tractament, i que varen acceptar participar en la cohort. Se'ls varen mesurar el pes i la talla i varen contestar un qüestionari de factors clínics de risc sobre la fractura osteoporòtica. Aquesta cohort comença el 1999 a l'Unitat de Densitometries Òssies del Departament de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón a Barcelona, i fins el 2009 hi havien incloses 25.783 persones d'ambdós sexes i a les que se'ls havia practicat un total de 41.849 DXA.

El conjunt dels 4 articles que s'exposen a continuació configuren una unitat temàtica en la present tesi doctoral per compendi de publicacions, donat que són articles publicats basats en la cohort FRIDEX. En el darrer article es proposen els punts de tall (o llindars) de l'eina FRAX a fi d'ajustar per nivells de risc, amb aquesta eina, a la població femenina espanyola.

El primer article (3) és el titulat **"Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain"**. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:30. doi: 10.1186/1471-2474-12-30. Factor Impacte 1,577.

En aquest article es descriuen les característiques de la cohort FRIDEX: constitució de la cohort, el perfil basal, el seguiment, i les diferències entre participants i no participants en el seguiment. Es descriu FRAX i els factors de risc inclosos en l'eina FRAX per a la valoració del risc absolut de fractura a 10 anys, i també la inclusió com a variable, l'haver tingut caigudes en l'any anterior a la data del control dels 10 anys.

El segon article (4) és el titulat **"FRAX tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort"**. BMC Musculoskeletal Disorders. 2012;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204. Factor Impacte 1,875.

En aquesta publicació es presenten les primeres anàlisis d'una mostra de 770 dones de la cohort FRIDEX seguides durant 10 anys. En aquest estudi es descriuen els resultats del seguiment de 10 anys complets d'aquesta mostra de la cohort. Els dos estudis previs de cohorts en dones espanyoles publicats per altres autors, feien extrapolacions a 10 anys, un de 3 anys de seguiment de dones de la població general visitada a demanda en centres d'atenció primària d'Espanya, i un segon estudi de cohorts de població derivada per realitzar una DXA i sense seguiment específic posterior, on els registres de fractura es recollien tan sols en les dones que tornaven a fer-se una DXA.

El tercer article (5) és el titulat **"Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX entre la población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención"**. Med Clin (Barc). 2011;137:713–714. doi: 10.1016/j.medcli.2011.03.021. Factor Impacte 1,385.

En aquest article s'analitza la diferència de valoració del risc, en el cas d'utilitzar l'eina FRAX de càlcul per a població del Regne Unit. Aquest article cal contextualitzar-lo en el moment de la seva realització, ja que diverses iniciatives promouen el càlcul per dones espanyoles amb l'eina FRAX, però a la pàgina de la població del Regne Unit, donat que algunes publicacions varen trobar en les primeres anàlisis que l'eina FRAX no ajustava bé el risc en població espanyola. En aquest treball es fa una anàlisi comparativa dels valors de l'eina FRAX per fractura principal dels mateixos casos entre la versió del Regne Unit respecte a la d'Espanya.

El quart article (6) és el titulat "**Umbrals de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española**". 2014. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.014. Factor Impacte 1,399.

En aquesta publicació es defineix el model que estratifica en tres nivells de risc a les dones de la cohort FRIDEX, d'acord amb el valor basal de FRAX i el resultat real de fractura als 10 anys de seguiment. Per a la determinació dels valors llindars que defineixen els tres grups de risc de fractura a 10 anys es varen excloure les dones que havien rebut tractament durant el període de seguiment. En aquest article també es fa l'estudi econòmic que resultaria d'aplicar el model en contraposició amb la pràctica habitual.

## **A2. EPIDEMIOLOGIA DE LES FRACTURES OSTEOPORÒTIQUES**



## 2. Epidemiologia de les fractures osteoporòtiques

L'osteoporosi es presenta com a un problema de salut pública de gran importància. Les raons de l'interès que desperta són diverses, per una banda, l'augment de la seva freqüència, més gran com més gran és l'envelliment poblacional; i per una altra banda, la mortalitat, la morbiditat i l'impacte socioeconòmic en les societats desenvolupades (2). L'osteoporosi com a malaltia lligada a l'envelliment, arriba a proporcions d'epidèmia als països occidentals i veient les tendències demogràfiques mundials, no deixarà d'incrementar-se i globalitzar-se (7).

L'osteoporosi és un procés silent que progressivament afecta la qualitat de l'os fins que, per un traumatisme mínim i/o sobrecàrrega (d'impacte baix), es produeix el trencament micro o macroscòpic de l'os, i es fractura. Una de les principals conseqüències de l'osteoporosi és la fractura per fragilitat, no només com a conseqüència de la malaltia, sinó també com a factor predictor potent de noves fractures (8).

Hem de distingir dos conceptes: un és el de l'osteoporosi sense fractura, és a dir, la que es diagnostica amb la DXA, i l'altre el de l'osteoporosi amb fractura o també anomenada osteoporosis establerta.

Els factors que influeixen en el desenvolupament de l'osteoporosi són, per una banda, el dèficit estrogènic associat a la menopausa i, per l'altra la vellesa. Existeix, a més, una situació ben definida en quant a les fractures osteoporòtiques; en els primers anys després de la menopausa, aproximadament als 60 anys, es produeixen les fractures de l'extrem distal del radi o fractura de Colles, costelles i vertebres. La pèrdua de massa òssia en el període menopàusic té lloc fonamentalment a nivell de l'os trabecular; aquest fet, junt amb un patró característic de caigudes, dona com a conseqüència aquests tipus de fractures. Posteriorment, a partir dels 70-75 anys, apareixen les fractures de fèmur proximal, que estan més relacionades amb la pèrdua de massa òssia de la cortical i d'altres factors relacionats amb l'edat adulta com la pèrdua visual, la facilitat per a les caigudes, la pèrdua de força i de massa muscular, l'ús d'alguns fàrmacs i el deteriorament cognitiu. És important considerar, des del punt de vista epidemiològic, que la dona presentarà fractures de l'os trabecular en una proporció de 8 a 1 respecte a l'home, mentre que en les fractures dels ossos corticals, com ara la porció proximal del fèmur, el predomini de la dona sobre l'home es redueix a 2:1 (9).

Des de la implantació de l'història clínica electrònica en l'àmbit de l'atenció primària de salut, a partir del 2004, es disposa de dades agrupades per elaborar estudis epidemiològics i poder realitzar estudis de prevalença i incidència i d'altres factors associats, i també dels processos diagnòstics i/o terapèutics que poden estar relacionats amb la fractura per fragilitat. En un estudi recent (10), realitzat en una extensa població de les comarques del Vallès Occidental, Oriental, Osona, Bages i Berguedà i d'un entorn mixt (urbà, semirural i rural, de la província de Barcelona), es mostra que la prevalença de fractures registrades està en línia d'altres estudis on els homes més joves tenen més fractures que les dones en el mateix rang d'edat, però que les fractures es multipliquen per dos o més vegades en les dones a partir dels 50 anys (11,12). La taxa global d'incidència de fractura estandarditzada per 100.000 persones/any mostra una relació lineal i progressiva a mesura que s'incrementa el grup d'edat i sempre major en les dones, que pràcticament es dobla la incidència en cada grup d'edat. També aquest estudi mostra que l'existència de fractures prèvies és un factor de risc per a noves fractures, fenomen ja observat en els estudis dels anys noranta (13).

### **Prevalença densitomètrica de l'osteoporosi**

El diagnòstic densitomètric de l'osteoporosi permet iniciar un tractament precoç per evitar la conseqüència més greu de la malaltia, la fractura. Díaz-Curiel et al. (14) varen situar en un estudi de fa més de 10 anys, la prevalença de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques de 70 a 79 anys en un 40%, i en les dones de 60 a 69 anys, en uns valors de quasi el 39%. En el mateix estudi es va mesurar la prevalença de l'osteoporosi en el coll de fèmur, i les xifres es varen situar en valors del 24,2% en el grup de 70-79 anys.

Si es compara amb les xifres presentades pel mateix grup en homes (15), s'observa com la prevalença en el grup d'edat situat entre els 70 i 79 anys era de l'11,3% i en el grup entre 60 i 69 anys, del 6% en la columna lumbar, i la del coll femoral va ser del 2,6% en el grup de major edat. Aquestes prevalences eren lleugerament superiors en la població espanyola a nivell de columna vertebral (16) i a nivell del coll de fèmur eren lleugerament inferiors respecte a d'altres estudis (16).

## **Localització de les fractures**

Clàssicament han estat les fractures de columna vertebral, de maluc i d'avantbraç distal, les considerades marcadors d'osteoporosi (17), tot i que altres fractures com ara les d'húmer són d'interès per la seva freqüència.

## **Prevalença i incidència de les fractures vertebrals**

Les dades epidemiològiques de la fractura vertebral són sempre difícils de concretar, sabem que només un 30% de les fractures vertebrals són simptomàtiques i la resta pasen desapercebudes com a una dorsàlgia i/o lumbàlgia i no s'arriben a diagnosticar.

Des del punt de vista pràctic, les fractures es poden produir després d'un petit esforç, com ara un atac de tos, el que dificultarà el diagnòstic, ja que s'infravalora i no es realitzarà una radiografia. Per això, és important la lectura acurada de les radiografies laterals de tòrax, que ens permetrà també diagnosticar un nombre elevat de fractures, dorsals i fins i tot d'L1-L2 (18). Aquest és un mètode senzill i ràpid que aprofita una exploració, que encara que no sigui específica per al diagnòstic de l'osteoporosi, permet al clínic valorar l'estat ossi del pacient mentre efectua una revisió del tòrax.

En la dècada dels noranta es van realitzar dos grans estudis a Europa per analitzar la incidència de la fractura vertebral amb participació d'investigadors espanyols que varen incloure l'anàlisi de dones espanyoles (19,20). En l'anàlisi específic de seguiment de dones espanyoles es va observar que la fractura vertebral era més incident de l'esperada i era 4 vegades més freqüent que la de maluc. També varen observar, com era previsible, que les fractures osteoporòtiques en el seu conjunt eren menys freqüents en l'home.

La fractura vertebral ha demostrat ser en la dona un factor important de risc d'altres fractures osteoporòtiques i també de mortalitat (21). En l'actualitat hi ha altres grans estudis internacionals que han permès la seva actualització (22). Pel que fa a les edats de presentació, es va mostrar que la fractura de Colles esdevenia cap als 65-67 anys i la vertebral als 73-75 anys, i la de maluc presentava la màxima incidència als 80-85 anys. Totes aquestes dades varen reflectir la realitat europea, en la que la fractura vertebral tenia una prevalença del 12% als 60 anys i s'incrementava de forma progressiva segons l'edat, fins arribar al 25% als 75 anys en les dones, i el 17% en els homes.

També cal destacar un estudi prospectiu fet a Espanya, és l'estudi de *l'Ecografía Ósea en Atención Primaria* (ECOSAP) (23). Es tracta d'un estudi fet en dones més grans de 65 anys, a les que se'ls va determinar la DMO basal per ultrasons i van ser seguides prospectivament durant 3 anys. Aquest estudi ha permès conèixer dades epidemiològiques espanyoles. La localització més freqüent de fractures osteoporòtiques en una població ambulatoria de 5.195 dones més grans de 65 anys era a l'avantbraç, el 33,7% de totes les fractures, seguit de l'extremitat inferior el 17,2%, de l'húmer un 10,6%, de vertebres un 7,2%, i del maluc un 4,2%. En total hi havia un 20,1% de fractures osteoporòtiques en tota la cohort. Els seus resultats orienten a què el nombre de fractures per fragilitat (diferent de les de maluc), és més important a Espanya del que es considerava i mostrà xifres semblants a la resta de països europeus i americans, encara que menys que els del nord d'Europa. Més recentment també s'han publicat altres estudis analitzant les fractures per fragilitat en una cohort de dones residents a Catalunya (cohort FRIDEX) a les que se'ls va fer una DXA i que han estat seguides durant 10 anys (3,24).

### **Fractura de maluc**

La fractura de maluc representa una de les conseqüències més importants de l'osteoporosi per la seva mortalitat i morbiditat. Al contrari que la fractura vertebral, és més fàcil de quantificar la prevalença i la incidència perquè requereix la utilització de recursos hospitalaris, que faciliten el seu registre.

A Espanya, es disposa de diversos estudis epidemiològics respecte a la fractura de fémur (25). En la dècada pasada ja es va observar una tendència creixent en el número de fractures, probablement degut a l'efecte de l'envelliment de la població (26). Els estudis mostren que la seva incidència és molt variable (27), però sempre presenten un increment exponencial amb l'edat. També en registres publicats, a principis d'aquesta dècada, s'ha observat un augment de la incidència d'aquesta fractura, el que orientava a que no s'estabilitza i que tendeix a l'augment (27).

També en l'estudi ECOSAP (28) es va avaluar la incidència de les fractures no vertebrals en la població espanyola i els resultats varen mostrar una incidència de 2.420 casos per 100.000 dones/any, i en particular la incidència de fractura de maluc en 887 casos per 100.000 dones/any.

Herrera et al. (29) varen realitzar un estudi multicèntric en els Departaments de Cirurgia Ortopèdica de 77 hospitals espanyols i va mostrar una incidència de  $694 \pm 44$  per 100.000 habitants any i una prevalença en dones de 3 a 1 respecte als homes.

Recentment, Azagra et al. (30) han realitzat un estudi en què dóna suport a altres estudis internacionals, mostrant canvis en la tendència de les fractures de maluc en  $\geq 65$  anys. Després de l'ajust per població, s'observa una disminució entre les dones dels grups d'edat més joves, i mostra un augment en ambdós grups de més de 85 anys. També s'observa que l'augment de la taxa bruta d'incidència de fractura de maluc a Espanya reflecteix els canvis en l'estructura poblacional.

### **Altres fractures**

La fractura d'avantbraç distal és la més freqüent en dones de menys de 75 anys i la seva incidència varia d'una àrea geogràfica a una altra, i generalment en paral·lel als índexs d'incidència de la fractura de maluc (31). Però sembla diferent als patrons de presentació de maluc i vertebral. La fractura d'avantbraç distal és la més freqüent en la dona premenopàusica i perimenopàusica i els estudis mostren la seva incidència màxima entre els 60 i 70 anys (2,32).

La fractura d'húmer es destaca en altres treballs per la seva incidència (333 casos per 100.000 dones/any) (28). Les taxes d'incidència de fractures costals i de pelvis presenten en altres estudis, 180 i 113 casos per 100.000 dones/any, respectivament (20,21,23), i s'incrementen de forma exponencial amb l'edat i presenten una taxa d'incidència particularment més elevada en dones de 80 anys o més (33).

Els canvis respecte a les fractures per fragilitat a Espanya, com a la resta del món occidental, han evolucionat en els darrers anys, no han deixat d'augmentar en números globals i probablement no deixaran de fer-ho, perquè la població envellaix i per tant és necessària una actuació preventiva i de tractament efectiva.

## **A3. L'EINA FRAX**

### **3. L'eina FRAX**

#### **Introducció**

La preocupació pel maneig clínic de l'osteoporosi amb criteris de cost-efectivitat ha significat la necessitat de millorar la detecció de les persones que es poden beneficiar de tractaments específics. Aquesta situació ha impulsat la creació de procediments per avaluar el risc de fractura tenint en compte els principals factors de risc.

El grup d'experts del Centre de Malalties Metabòliques Òssies de la Universitat de Sheffield (RU), liderats pel Professor John A Kanis formen part del centre col·laborador de la Organització Mundial de la Salut (OMS). Han treballat en el desenvolupament d'una eina publicada des de 2008, en una escala de risc per calcular el risc absolut de fractura osteoporòtica a 10 anys denominada eina FRAX (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*), que es basa en factors de risc predictius i ajustats per la taxa de fractures osteoporòtiques de diferents països (2).

L'eina FRAX està basada en una serie d'estudis prospectius de cohorts de diversos països, que permeten quantificar el risc absolut a 10 anys, en cada cas tant per fractura de fèmur com per les altres fractures per fragilitat freqüents. Per facilitar la seva aplicació, els autors han seleccionat amb molt detall els factors de risc inclosos, i només aquells que disposen d'una major capacitat predictiva sobre les fractures futures, combinant els principals factors de risc de fractura amb la possibilitat d'incorporar medicacions de DMO quan estiguin disponibles.

#### **FRAX**

L'equip d'investigadors de la Universitat de Sheffield (RU) amb el suport d'altres experts i organitzacions científiques, va començar fa anys a identificar els factors de risc rellevants a partir de nou cohorts poblacionals prospectives: Rotterdam Study, European Vertebral Osteoporosi Study, més tard European Prospective Osteoporosi Study (EVOS/EPOS) (34), Canadian Multicentre Osteoporosi Study (Camos), així com els estudis de Rochester, Sheffield, Dubbo Osteoporosi Epidemiology Study (DOES), una cohort d'Hiroshima i dos de Göteborg. Amb la informació obtinguda van generar una eina per al càlcul del risc absolut de fractura osteoporòtica en els següents 10 anys basada en

factores de risc predictius i ajustats per la taxa de fractures osteoporòtiques de diferents països. Aquest càlcul es pot fer sense conèixer el valor de la DMO i amb una senzilla sèrie de dades clíniques. L'adequació predictiva d'aquestes variables per al càlcul de l'índex FRAX havia estat identificada per metaanàlisi prèviament. Les fractures es van identificar per autoinforme en 3 cohorts i mitjançant registres mèdics a la resta. Es van generar 4 models de càlcul de risc absolut de fractura a 10 anys que no inclouen el de fractura no vertebral: de maluc amb o sense DMO coneguda i d'altres fractures osteoporòtiques principals (clínica vertebral, avantbraç i húmer proximal) amb o sense DMO coneguda, en que la fractura i la mort del subjecte es van computar mitjançant una regressió de Poisson com a funcions de risc contínues. L'incidència de fractures es va ajustar per a alguns països, entre ells Espanya (35).

Els models FRAX s'han desenvolupat a partir de l'estudi de grups poblacionals d'Àsia, d'Europa, d'Orient Mitjà i Àfrica, d'Amèrica del Nord, de Llatinoamèrica, i d'Oceania (36-41) L'eina FRAX és un programa informàtic que es troba disponible a través d'un portal d'internet d'accés lliure: (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). La versió actual de FRAX és la (FRAX v3.8), disponible per a 53 països i en 28 idiomes, i amb més de 8 milions de consultes individuals.

Els algorismes de FRAX calculen la probabilitat de fractura de maluc i de les fractures osteoporòtiques més importants a 10 anys (fractura clínica vertebral, avantbraç, maluc o espatlla). Les taules de l'eina FRAX que es troben disponibles en aquest lloc web proporcionen les probabilitats de fractura d'acord amb el nombre de factors de risc de cada individu.

Podem seleccionar taules que proporcionen la probabilitat de fractura d'acord amb l'índex de massa corporal (IMC) o amb l'escala T-score per a la DMO al coll femoral. Tot i això, cal tenir en compte que quan es disposi tant de l'índex de masa corporal (IMC) com de la DMO, serà la DMO la variable que millor determini el risc. Quan en les taules s'utilitza la DMO no s'han d'utilitzar altres causes d'osteoporosi secundària, excepte la història d'artritis reumatoide.

### **Limitacions de FRAX**

Tanmateix l'eina FRAX també presenta debilitats: en la majoria dels estudis poblacionals hi pot haver un biaix de resposta a l'excloure els subjectes més malalts i amb més risc de



fractura. Hi ha també limitacions derivades de les pròpies cohorts emprades pel que fa a la categorització i recollida de les fractures o dels factors de risc, com l'ús de l'Índex de Masa Corporal (IMC), que es pot veure afectat per la reducció de la talla que causen les fractures vertebrals en lloc del pes. En diversos països, inclòs el nostre, s'ha comunicat que l'índex infravalora (fins al 50%) la taxa de fractures real, tot i que també s'ha manifestat l'elevat percentatge de subjectes per als que el model indicaria tractament (42). També hi ha predictors potents del risc que no es tenen en compte com ara, la presència de caigudes freqüents o d'alimentacions molt deficientes en calci. L'estimació d'alguns factors és molt aproximada, es valora igual haver tingut una o varies fractures, haver pres dosis molt altes o molt baixes de corticoides, o l'existència de malalties fortament lligades a l'osteoporosi, o d'aplicabilitat limitada a dones no tractades prèviament (43). La base epidemiològica d'incidències de fractures és aproximativa per a la majoria de països als que s'ha adaptat l'eina.

### **Descripció de FRAX**

Aquesta eina (Taula 1), a partir d'11 criteris (o 12 si s'incorpora la DMO obtinguda per densitometria), estima el risc de fractura osteoporòtica principal i l'específica de fractura de maluc.

Les variables incloses a l'escala FRAX per al càlcul del risc absolut de fractura osteoporòtica en el següents 10 anys són:

**Edat.** El model accepta edats entre 40 i 90 anys. Si es posen edats inferiors o superiors, el programa calcularà probabilitats a 40 i 90 anys, respectivament.

**Sexe.** Home o dona.

**Pes.** En quilograms (Kg).

**Estatuta.** En centímetres (cm).

**Fractura prèvia.** Una fractura prèvia fa referència a una fractura que es va tenir en la vida adulta de manera espontània o a una fractura causada per un traumatisme que, en una persona sana, no hauria tingut efecte, tant clínic com morfològic.

**Pares amb fractura de maluc.** Preguntes sobre els antecedents de fractura de maluc de la mare o pare del pacient.

**Fumador actiu.** Tabaquisme actiu.

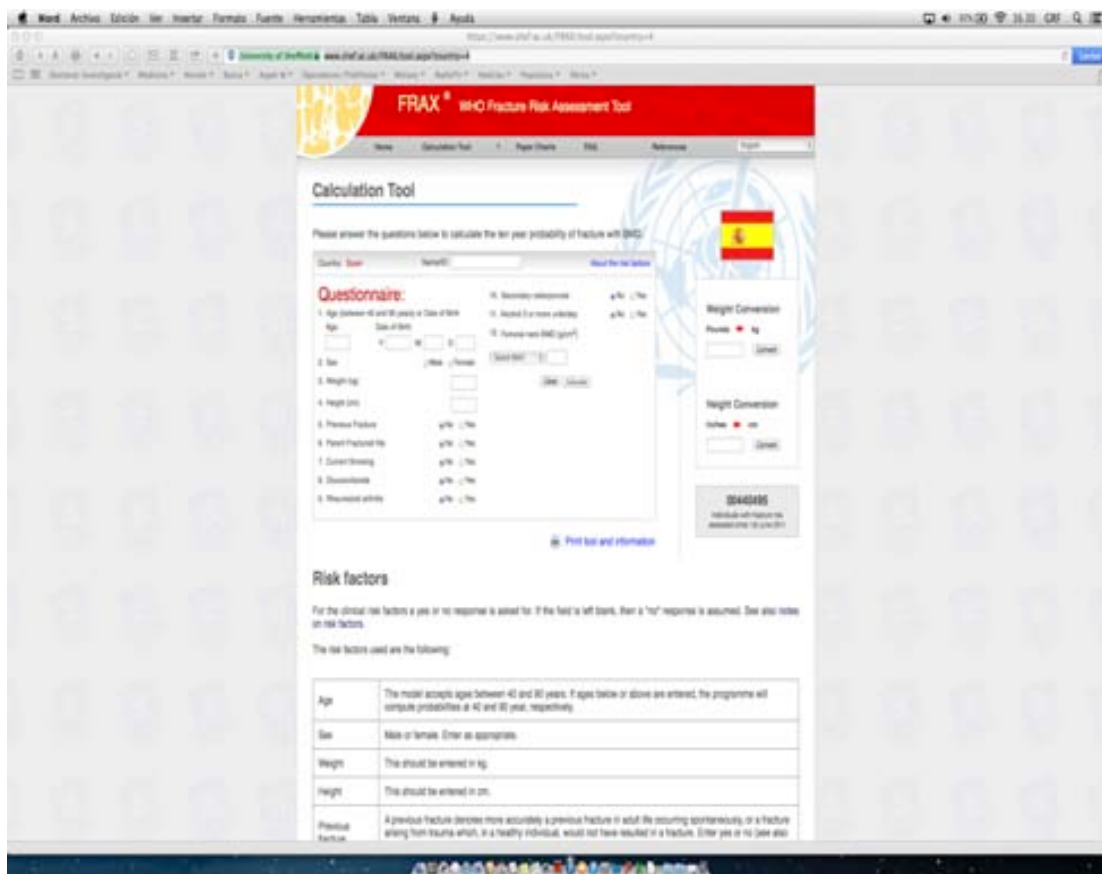
**Glucocorticoides.** Si actualment el pacient està exposat a glucocorticoides orals o ho ha estat durant més de 3 mesos, amb una dosi diària de 5 mg. o més de prednisolona (o dosis equivalents d'altres glucocorticoides).

**Artritis reumatoide.** Posar sí, en el cas que el pacient disposi d'un diagnòstic confirmat.

**Osteoporosi secundària.** Posar sí, en el cas de què el pacient tingui un trastorn associat estretament a l'osteoporosi. Inclou: diabetis mellitus tipus I (insulinodepenent), osteogènesi imperfecta en adults, hipertiroïdisme crònic no tractat, hipogonadisme o menopausa precoç (< 45 anys), malnutrició crònica o malabsorció i malaltia crònica hepàtica.

**Alcohol.** Posar sí, en el cas de què el pacient begui 3 o més dosis d'alcohol al dia. Una dosi d'alcohol varia lleugerament de 8-10g. d'alcohol. Equival a 285 ml. de cervesa, 30 ml. de licor, 120 ml. de vi, o 60ml. d'aperitiu.

**Densitat mineral òssia (DMO).** La DMO del coll de fèmur es posa com T-score. Es deixarà en blanc el camp en els pacients sense determinació de la DMO. La tècnica d'exploració es refereix a "*Dual-energy X-ray absorptiometry*" (DXA) corresponents a 3 marques comercials (GE Lunar, Hologic i Norlan) i, recentment tècniques d'ultrasons i el lloc, en el coll femoral. Les escales T-score es basen en valors de referència establerts per l'Enquesta Nacional d'Examen de Salut i Nutrició (NHANES per les sigles en anglès) per a dones de 20 a 29 anys. Aquests mateixos valors absoluts són utilitzats en homes.



Taula 1. L'eina FRAX per calcular el risc absolut de fractura en els següents 10 anys. (Disponible a <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>).

## Estudis a Espanya inclosos en l'eina FRAX

Els gradients de risc que FRAX utilitza per a la predicció de fractures osteoporòtiques s'han derivat de diferents estudis d'incidència de fractures en diferents cohorts. Els estudis d'incidència de fractures de fèmur són més freqüents degut a què aquestes fractures requereixen en la gran majoria de casos, ingrés hospitalari o intervenció quirúrgica, elements fàcilment registrables. A fi de compensar la menor disponibilitat de dades sobre altres fractures de fèmur, el model FRAX assumeix que la ràtio entre fractures de fèmur i altres fractures osteoporòtiques és similar en diferents poblacions, acceptant aquesta relació com una constant. En aquest sentit, la constant ha estat obtinguda dels estudis realitzats a la població de Malmö (Suècia) (44,45).

Aquest element que caracteritza actualment el FRAX permet *a priori* l'aplicació del model a diferents països dels que es reconeixen diferències en la incidència de fractures de maluc (46).

A fi d'elaborar el model FRAX per població espanyola, els autors han utilitzat informació publicada sobre la incidència de fractures de fèmur proximal registrades a Barcelona (1984), Illes Canàries (1990), Zamora (1991), estudis prospectius de Sevilla i Madrid (1989), i d'incidència a Cantàbria amb seguiment durant un període de temps llarg (46).

La transcendència de l'aplicació de la versió del FRAX per a Espanya requereix la validació d'aquesta eina. En l'actualitat el model desenvolupat per a Espanya s'ha demostrat que necessita ser adaptat per a la seva aplicació en aquesta població, i per això en diferents estudis recents i concretament de la cohort FRIDEX de Barcelona, es proposa uns llindars de risc de fractura a la nostra població com a suport en el diagnòstic i tractament de l'osteoporosi (4-6,24,47,48). Espanya és un dels països que més fàrmacs consumeix per a l'osteoporosi (49), i la incidència de fractura de maluc no ha disminuït en aquests anys (50), i per tant l'estimació del risc de fractura és l'enfoc més racional per a la presa de decisions terapèutiques en la pràctica clínica en el pacient amb sospita de fragilitat òssia.

En qualsevol cas, l'eina FRAX és un clar avenç en el reconeixement del risc absolut com a factor clau que ha de guiar tant als metges com als pacients, a l'hora de prendre decisions i/o la necessitat de realitzar proves complementàries addicionals a la indicació i necessitat de tractament farmacològic.

## **B. OBJECTIUS**

## **B. OBJECTIUS**

### **1. Principal**

Determinar els llindars d'alt i baix risc de fractura principal a 10 anys de l'eina FRAX per a població femenina espanyola de la cohort FRIDEX.

### **2. Secundaris**

1.-Conèixer el perfil de les dones a qui es sol·licita una DXA en el nostre entorn.

2.-Conèixer la incidència de les fractures principals per fragilitat en població femenina espanyola derivada per conèixer la DMO.

3.-Conèixer l'associació de la fractura amb els factors de risc de fractura inclosos en l'eina FRAX i el factor de patir caigudes en el darrer any.

4.-Conèixer la capacitat discriminativa (estratificació del risc) de l'eina FRAX en població femenina espanyola.

5.-Conèixer la capacitat predictiva (concordança entre predicció i observació) de l'eina FRAX en població femenina espanyola.

6.-Fer l'anàlisi de costos d'aplicar els valors llindar de risc i comparar-los amb la pràctica habitual.

## **C. ARTICLES**

## C. ARTICLES

C1. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. ***Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain.*** BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:30.

C2. Azagra R, Roca G, Encabo, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. ***FRAX™ tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort.*** BMC Musculoskeletal Disorders 2012;13:204

C3. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G. ***Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX® entre la población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención.*** Med Clin (Barc). 2011;137:713–714.

C4. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado, E, Encabo G, Zwart M, et al. ***Umbral de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española.*** Med Clin (Barc). 2014. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.



## **C1. PRIMER ARTICLE**

Azagra R, **Roca G**, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. ***Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain.*** BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:30.

**STUDY PROTOCOL**

**Open Access**

# Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain

Rafael Azagra<sup>1,2,3\*</sup>, Genís Roca<sup>3,4</sup>, Gloria Encabo<sup>5</sup>, Daniel Prieto<sup>3,6</sup>, Amada Aguyé<sup>7</sup>, Marta Zwart<sup>3,8</sup>, Sílvia Güell<sup>9</sup>, Núria Puchol<sup>2</sup>, Emili Gene<sup>10</sup>, Enrique Casado<sup>11</sup>, Pilar Sancho<sup>12</sup>, Sílvia Solà<sup>13</sup>, Pere Torán<sup>14</sup>, Milagros Iglesias<sup>2</sup>, Victòria Sabaté<sup>15</sup>, Francesc López-Expósito<sup>16</sup>, Sergio Ortiz<sup>17</sup>, Yolanda Fernandez<sup>3,18</sup>, Adolf Diez-Perez<sup>3,19</sup>

## Abstract

**Background:** Age-related bone loss is asymptomatic, and the morbidity of osteoporosis is secondary to the fractures that occur. Common sites of fracture include the spine, hip, forearm and proximal humerus. Fractures at the hip incur the greatest morbidity and mortality and give rise to the highest direct costs for health services. Their incidence increases exponentially with age.

Independently changes in population demography, the age - and sex- specific incidence of osteoporotic fractures appears to be increasing in developing and developed countries. This could mean more than double the expected burden of osteoporotic fractures in the next 50 years.

**Methods/Design:** To assess the predictive power of the WHO FRAX™ tool to identify the subjects with the highest absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population, a predictive validation study of the tool will be carried out. For this purpose, the participants recruited by 1999 will be assessed. These were referred to scan-DXA Department from primary healthcare centres, non hospital and hospital consultations. Study population: Patients attended in the national health services integrated into a FRIDEX cohort with at least one Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurement and one extensive questionnaire related to fracture risk factors.

Measurements: At baseline bone mineral density measurement using DXA, clinical fracture risk factors questionnaire, dietary calcium intake assessment, history of previous fractures, and related drugs. Follow up by telephone interview to know fragility fractures in the 10 years with verification in electronic medical records and also to know the number of falls in the last year. The absolute risk of fracture will be estimated using the FRAX™ tool from the official web site.

**Discussion:** Since more than 10 years ago numerous publications have recognised the importance of other risk factors for new osteoporotic fractures in addition to low BMD. The extension of a method for calculating the risk (probability) of fractures using the FRAX™ tool is foreseeable in Spain and this would justify a study such as this to allow the necessary adjustments in calibration of the parameters included in the logarithmic formula constituted by FRAX™.

## Background

### Epidemiology of osteoporotic fractures

Osteoporosis is an asymptomatic disease until it is complicated by a bone fracture occurring without trauma or after a minimum trauma. It is the most common bone

disease in humans and represents an important health care problem in developed countries. The high incidence of osteoporosis worldwide and its main complication, osteoporotic fractures, also known as fragility fractures, have been recognised for more than 20 years [1]. One of the first meta-analyses on fracture risk published in 1996 demonstrated the association between bone mineral density (BMD) and the risk for osteoporotic fracture [2].

\* Correspondence: rafael.azagra@uab.cat

<sup>1</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

The probability of a woman with menopause presenting an osteoporotic fracture during the remainder of her life (the most frequent are; vertebral, forearm, humerus or hip) surpasses even the risk of having breast cancer, with this probability being approximately 40% higher in developed countries and very close to the risk of coronary disease in the same countries [3].

According to the recent guidelines by the American College of Physicians for the screening of osteoporosis in males, this disease is considered to be underdiagnosed and under-treated, perhaps due to the relatively lower frequency. A 60-year-old white man has a 25% risk of having an osteoporotic fracture during his lifetime, with even more severe consequences than in women [4]. Indeed, the post-hip fracture mortality at one year in men is double that in women [4]. The influence of fragility fractures on the quality of life of both men and women has also been widely reported [5].

According to data estimated in subjects over the age of 50 years in Europe in the year 2000, 620,000 new hip fractures, 575,000 shoulder fractures, 250,000 proximal humerus fractures and 620,000 symptomatic vertebral fractures were reported, representing almost 35% of the fractures described in the world [6]. The direct costs of osteoporotic fracture in Europe are of around a total of 36 billion Euros per year [7].

The greatest clinical relevance of osteoporosis is constituted by osteoporotic fractures, and these are implicated in the increase in morbimortality and loss of quality of life attributable to this disease. Thus, attention must be focused on the identification of patients with a high risk of fragility fracture [8], than on the identification of those with osteoporosis, diagnosed exclusively by densitometry.

Although BMD (measured by densitometry) is an important component of fracture risk, several other risk factors have also been demonstrated to greatly contribute to the risk of fracture and should be taken into account when performing a global evaluation of risk [8].

#### **Clinical determinants of osteoporotic fracture**

In the last years different studies have been carried out with the aim of identifying the clinical risk factors which may be used in the search for therapeutic strategies, with or without the use of densitometry [9].

The last version of the European guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women published in 2008 [10] proposes the strategy of evaluation together the results of densitometry and clinical risk factors of fracture to decide which diagnostic and therapeutic interventions to implement.

#### **The FRAX™ tool, a useful tool for clinical practice**

In 2008, the WHO published a new promising tool for the evaluation of absolute risk of fragility fracture: the

FRAX™ tool [11], WHO fracture risk assessment tool. This is a scale including 11 of the clinical risk factors which have demonstrated a strong association with the incidence of fracture in previous studies according to the WHO experts. Factor number 12 in this scale also includes a single value of Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) central bone densitometry: the T-score of the femoral neck. An introducing these data of a patient provided in the form of the FRAX™ website, an individualised calculation of the percentage of prediction of absolute risk of: (a) major osteoporotic fracture (clinical vertebral, hip, forearm or humeral fracture) and (b) hip fracture in the following 10 years may be made [11].

To develop the logarithmic formula of FRAX™, were included parameters from different European cohorts from the EVOS study focused on vertebral fractures [12]. As representatives of the Spanish population were included people from Oviedo and other three Spanish cities. However, they had very low rates of response: in some cases were less than 8%, with a total number of subjects potentially insufficient to be representative of Spanish population [13].

On the other hand, it should be pointed out that as recommended in the description of the FRAX™ tool, this scale should be developed and validated in each country. Cost-effectiveness studies are also recommended with the data from each country to obtain an approximation of the cost which each country is willing to accept as reasonable for the prevention of fragility fractures.

It is therefore reasonable for the first step before the generalised use of the FRAX™ scale in the medical offices of our country to carry out the validation of this scale in a larger cohort made up of the patients usually attended at the different health care levels in which diagnostic; treatment and follow up interventions for osteoporosis are undertaken. On the other hand, recent evidence [14-17] also recommend the evaluation of other risk factors related to low mass and risk of fragility fracture and not considered in the FRAX™ tool when assessing fracture risk such as the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the use of some drugs such as aromatase inhibitors (increasingly more frequent in women treated for breast cancer), daily calcium intake and usual physical activity which are related to bone mass and risk of fragility fracture.

#### **Falls and fragility fractures**

Fragility fractures are defined as those which occur after non major impact produced by a fall from a height of less than that of the patient with no added inertia to that of the displacement of its foot when walking.

Since more than 20 years ago studies have demonstrated the importance of falls on the incidence of new

fractures in predisposed subjects, with a strong association between the number of falls and fracture. This association is even more important in patients over the age of 75 years than the classical association described between osteoporosis and fracture [16]. Different variables related to the greater risk of falls have also been reported such as factors of the individuals themselves (muscular strength of the lower extremities, equilibrium or postural competence, difficulties in vision, cognitive deterioration), purely environmental factors (home lighting, rugs, pets...) and iatrogenic factors (different groups of drugs, drug combinations) [18-21].

Despite these evidence on the potential influence of falls on the occurrence of fragility fractures, they have not been included as risk factors in the FRAX™ tool for the determination of absolute fracture risk at 10 years, probably due to the publication of studies with contradictory long term results which impede consistent establishment of their association.

The importance of being able to determine the association between the number of falls and the appearance of fragility fracture may be established by the possibility of their prevention, thereby reducing the risk of falling. Different studies have presented good results with different training techniques and a recent Cochrane review [22] provides measures of the potential benefit of interventions such as programmes of multidisciplinary detection and intervention (RR 0.73; CI 95%: 0.63-0.85), muscular strengthening and balance retraining (RR 0.80; CI 95%: 0.66-0.98), evaluation and modification of risks at home (RR 0.66; CI 95%: 0.54-0.81), withdrawal of psychotropic drugs (RR 0.34; CI 95%: 0.16-0.74) and a 15-week intervention of Tai Chi group exercises (RR 0.51; CI 95%: 0.36-0.73) among others.

The latest guidelines published in our country recommend intervention related to the risk of fall in subjects with osteoporosis according to a maximum grade of evidence (SEIOMM Guidelines 2008, AATRM Guidelines) [23,24].

The high incidence of falls in the elderly (30% of subjects over the age of 65 years living at home fall every year) [22], as well as the associated morbidity and the tests available demonstrate the relevance of a study such as this to establish their association and determine the need for their inclusion as important and preventable risk factors in tools such as FRAX™ to assess the absolute risk of osteoporotic fractures.

FRAX™ is a tool which is evolving and in the future may become a commonly used tool in medical centres in our country, especially in Primary Care (PC) in which the greatest number of subjects with osteoporosis is attended and where programmes of prevention of osteoporotic factors may be carried out. This is another argument reinforcing the need for urgent validation of this

scale in our country, and it is the main objective of this study.

## Objectives

### Main objective

To determine the predictive validity of the WHO FRAX™ risk scale to identify subjects with the greatest absolute risk of fragility fracture in the next 10 years in a Spanish population in a clinical cohort designed to promote the study of different risk factors of presenting osteoporotic fractures.

### Secondary objective

To analyse the association between clinical and environmental risk factors (number of falls, exposure to drugs, dietary calcium intake) and the occurrence of osteoporotic fracture in a susceptible Spanish population.

## Methods/Design

Study of predictive evaluation of a tool to assess the risk of osteoporotic fracture through the follow up of a cohort initiated in 1999.

## Study population and enrolment procedures

This multicentre study is carried out by family practitioners and other specialists who refer patients to the same reference centre for undertaking BMD. The criteria for referral follow the recommendations of the WHO of not performing a population screening but to select cases among those of greatest risk of having osteoporosis and subsequent osteoporotic fractures or the follow up and control of patients already receiving treatment.

*The FRIDEX cohort (Factors of fracture risk and central bone densitometry).* This cohort is constituted of men and women referred by general practitioners and specialists for undergoing central bone densitometry by *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) for the initial study of osteoporosis or treatment follow up, who accept to answer an extensive questionnaire on risk factors (RF) for osteoporotic fracture (family history of osteoporosis and hip fracture, clinical risk factors and lifestyle habits related to diet and toxic substances) [see Table 1]. This cohort was initiated in 1999 at the Bone Densitometry Unit of the Department of Nuclear Medicine of the University Hospital Vall d'Hebrón in Barcelona and at the end of 2009 had included 25,783 persons of both genders who had undergone a total of 41,849 DXA and questionnaires on RFs.

Since the beginning of the study verbal informed consent to participate in the cohort was obtained from all the patients and an extensive questionnaire on clinical risk factors was carried out. The data collected is stored in a specific database (DB) for this cohort.

**Table 1 Total FRIDEX (2000-2010 years) cohort description**

		Total	Men	Women
		N (SD)	N (SD)	N (SD)
Cases		25,783	2,349	23,434
Age		61.2 (10.2)	65.0 (10.8)	60.8 (10.1)
Weight		68.1 (12.2)	75.3 (13.3)	67.4 (11.9)
Height		155.6 (7.4)	165.7 (7.2)	154.6 (7.4)
		N (%)	N (%)	N (%)
Parental Osteoporosis or Fracture	Yes	4,220 (16.4%)	153 (6.5%)	4,067 (17.4%)
	No	21,524 (83.6%)	2,192 (93.5%)	19,332 (82.6%)
Parental Hip Fracture	Yes	166 (6.3%)	10 (2.6%)	156 (6.9%)
	No	2,462 (93.7%)	372 (97.4%)	2,090 (93.1%)
Previous Fractures	Yes	6,865 (26.6%)	837 (35.6%)	6,028 (25.7%)
	No	18,918 (73.4%)	1,512 (64.4%)	17,406 (74.3%)
Current Prescriptions	Yes	13,928 (54.0%)	1,048 (44.6%)	12,880 (55.0%)
	No	11,855 (46.0%)	1,301 (55.4%)	10,554 (45.0%)

Informed consent to participate is requested in the reference centre and a questionnaire on risk factors (QRF) for osteoporotic fractures is given during the visit and anthropometric parameters are determined. Ten years after the first QRF and DXA the patients are asked to answer a phone survey (See additional file 1) to know the evolution of the study variables and outcomes (fragility fractures).

### Study population

Urban setting. Primary care (PC), extrahospitalary (E) and hospital specialties (H).

Integrants of the FRIDEX cohort. Randomised sample (simple computerised randomisation stratified by sex) of men and women from 40 to 90 years of age in the FRIDEX cohort for 10 years since the baseline DXA and QRF. At the end of 2009 this sub-cohort included 5,813 persons recruited from January 1 to December 31, 2000.

### Eligibility Criteria

A total of 3,684 subjects were randomised, 9.3% being males to maintain the original proportion of the global study cohort.

### Inclusion criteria

The study subjects were Caucasians,  $\geq 40$  and  $\leq 90$  years of age at the time of inclusion in the FRIDEX cohort, understood and spoke the Spanish language, were able to respond to the initial and/or follow up telephone

questionnaire (TQ) and accepted to participate in the study providing the corresponding informed consent. Physically or psychically handicapped patients were included if the relatives or care providers accepted to answer the TQ.

### Exclusion criteria

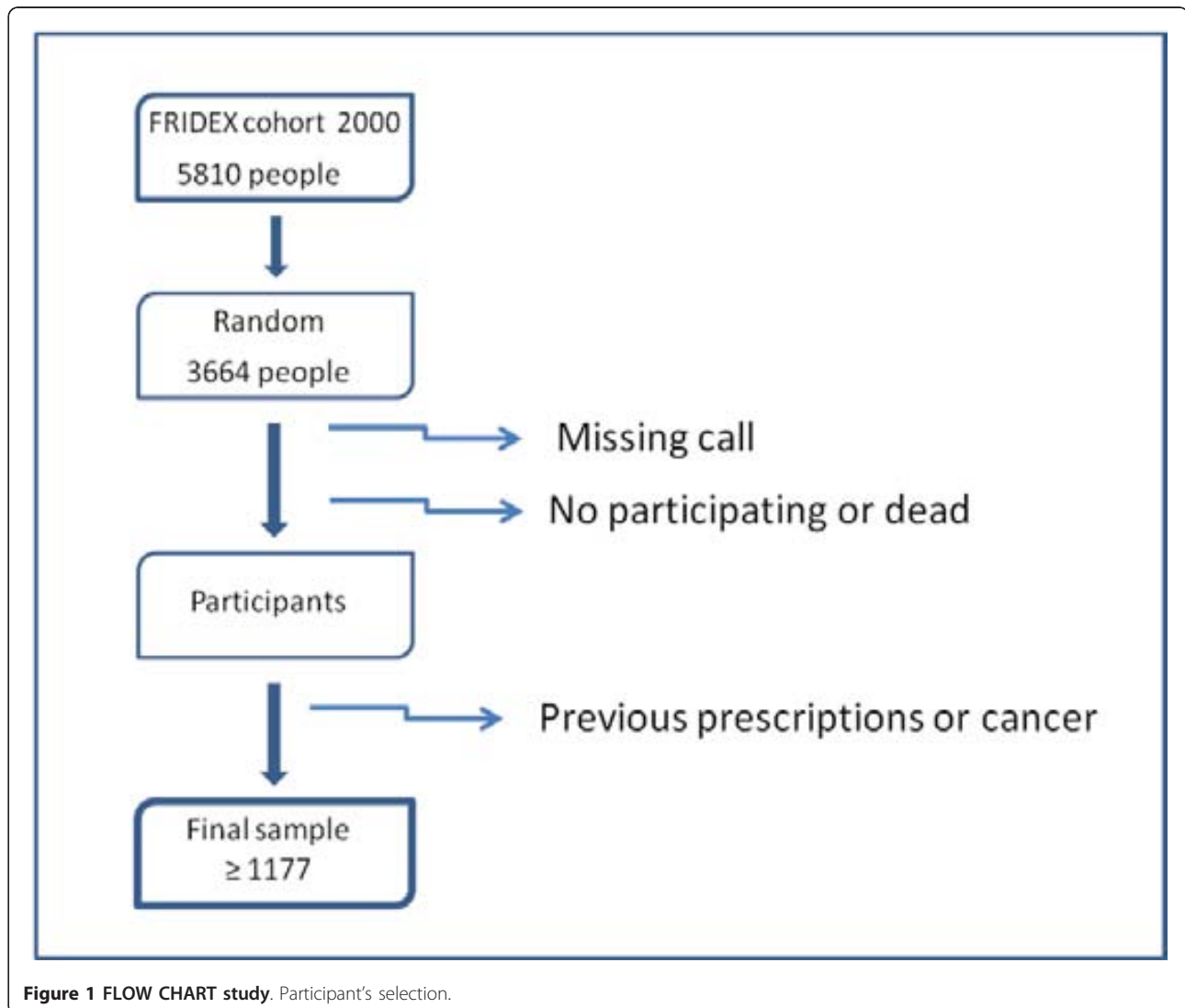
Subjects  $< 40$  or  $> 90$  years of age at the time of the first DXA and QRF were excluded since FRAX™ does not allow the calculation of the adjusted risk outside this age range. Patients with physical or psychic limitations impeding their participation and whose relatives did not accept to respond to the TQ were excluded as were those with Paget's disease, cancer with bone involvement or disease which may simulate osteoporosis (i.e. myeloma). Patients of ethnic groups other than Caucasian were not included since other studies have demonstrated different risk characteristics. Patients not providing consent to respond to the TQ and those without a telephone to contact or did not respond after 3 calls made at different times according to the procedure manual were also excluded from the study.

### Sample Size (figure 1):

For the main objective (predictive validation of FRAX™ it has been calculated that a sample of 1,070 individuals are needed in a bilateral contrast to guarantee that the sample estimates the percentage of incidence of new fractures with a precision of 3%. If an annual loss rate of 1% during the 10 years of follow up of the study is considered, a sample of 1,177 subjects is required. In the pilot study carried out in April 2009 in a randomised sample of 149 cases with three telephone calls / person, 47 persons could not be contacted (31.5%). One hundred two (68.5%) were contacted, of which 3 (4.9%) living patients and the relatives of 2 dead patients refused to participate. Cases receiving anti-osteoporotic drugs and/or those with cancer (35 people) and 6 males were excluded. Information was obtained on data at 10 years in 97 of the 149 cases. A total of 3,664 individuals should therefore be contacted, thus our population of 5,813 subjects potentially eligible guarantees the necessary sample size.

Finally, in the pilot study of 149 patients and after fulfilling the exclusion criteria we obtained a sample of 56 (37.6%) of the 149 cases. With more conservative calculations, a maximum of 3,056 subjects should be contacted plus 20% for safety. Thus 3,664 persons should be contacted, therefore our originally recruited population of 5,813 subjects greater than 40 years of age included in the cohort until the end of 2000 sufficiently guarantees the necessary sample size. Consequently, 3,664 subjects were randomly selected from the 5,813 patients included in the cohort during the year 2000.





A sample will be obtained by months in the year 2000. Ordering will be performed using randomised numbers for each month and the calls will be made in this order until the required number is achieved. The approximate calculation is of 317 cases / month with a range from 190 to 395 cases in the different months of 2000, and the calls will be made until the figure calculated per month is met.

### Overview of outcome measurements

#### Data collection

The baseline variables of both BMD and QRF were collected at the time of inclusion (2000). The follow up variables (fractures and incidental falls) will be collected by telephone questionnaire (TQ) during 2010 and the beginning of 2011 to complete the 10 years of follow up. The TQ will collect data regarding the fractures occurring from the time of inclusion until the date of

the TQ as well as other information on known factors of fracture risk.

#### Baseline variables

These include variables related to the patient: Demographic (date of birth, sex), anthropometric (weight, height, body mass index).

BMD measurement will be determined by central DXA according to the 2004 and 2007 recommendations of the International Society for Clinical Densitometry ISCD (available at: <http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm>) for the interpretation of the results using a Lunar GE model "Prodigy Advance" densitometer with 11.4 software and with BMD and T-score determination with NHANES III references. The densitometry diagnostic criteria used are the 1994 WHO criteria which classify the results into 3 groups according to the levels of BMD values of the femoral

neck: normal (T-score > -1), osteopenia (T-score between -2.5 and -1) and osteoporosis (T-score  $\leq$  -2.5).

Additional file 1 shows the clinical factors of fracture risk analysed with the structured questionnaire (QRF), dietary intake of calcium and drugs use.

The estimated absolute risk of fracture at 10 years according to the FRAX™ tool is determined through the official web site (available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>). The calculations of probability of fracture with or without the T-score will be analysed in parallel by two blinded investigators (patients anonymised and assigned an alphanumeric code). On the appearance of any difference a third and fourth blinded investigator will analyse the results and will recalculate the case.

#### **Follow up variables**

These variables include the appearance of incidental fracture in the last 10 years (dependent variable): the telephone questionnaire will be carried out with a telephone call made after 10 years of follow up. All the fractures will be confirmed through medical records and/or consultations to the health care centres after receiving authorisation from the participants. In all cases the follow up at 10 years will be completed in these subjects. In cases of death, the data related to the cause of death and the appearance of fractures will be requested from the relatives and by record checking.

The number of falls during the last year will be determined with the TQ. Review of the literature has shown different ways to analyse the falls occurring in the study subjects. The most frequently used method is considered in this study which asks about the number of falls during the year prior to the interview and whether a fracture was produced in any of the falls. Other variables to be collected during this period are: the appearance of important diseases, the taking of osteopenic drugs and the use of walking aids. Additional file 2 shows the telephone questionnaire.

#### **Analysis plan**

The characteristics of the population will be described according to univariate descriptive analysis. Simple comparisons of the baseline characteristics will be made among the participants and non participants of the cohort. The Chi-square test will be used to evaluate the association between qualitative variables. The Student's t-test or, if necessary, its non parametric equivalent, the Mann-Whitney U test, will be implemented to evaluate the differences in the distribution of a quantitative variable according to the categories defined by a binary exposure. To assess the differences in the distribution of a quantitative variable according to the categories defined by a categorical variable with more than 2 categories,

ANOVA analysis of variance or its corresponding non parametric test (Kruskal-Wallis) will be used.

For the predictive validation of the FRAX™ tool, the appearance of the first fracture occurring during the follow up period will be taken into account. The validation of the results obtained with the FRAX™ will be performed with the Hosmer-Lemeshow test and the calculation of the ROC curve. This test divides the participants into groups (normally 10) based on their estimated risk of fracture (FRAX™) and confirms that each group presents a number of cases of incidental fractures adjusted to the predicted number. On the other hand, the ROC curve considers the scale of FRAX™ risk as a diagnostic test of the presence of future fractures and as such leads to different calculations of sensitivity and specificity changing the cut off point selected. Finally, both probabilities (sensitivity and the complementary of specificity, or 1- specificity) will be graphically represented the curve. The shape of the curve is a visual indicator of the quality of the diagnostic test.

To know the distribution of the factors associated with fracture according to age and sex, bivariate combinations will be used with the Chi-square test among categorical variables and the Student's test among quantitative and categorical variables. To model the number of fractures occurring in our dataset which is, in fact, a count over time, Poisson regression will be used, which is what is precisely required for this type of variables and was used for the creation of the FRAX™ scale. All the statistical tests will be undertaken with a confidence interval of 95% and with the use of the 17th or latest version available of the SPSS statistical package.

#### **Study limitations, potential limitations and biases**

Since the FRIDEX cohort is constituted by subjects requiring a DXA scan (according to their physician), it is likely that the recruited population will be at a baseline risk greater than that of the general population. Nonetheless, descriptive analysis of the population of this cohort indicates that the percentage of 32.3% of persons with densitometry osteoporosis is very similar to that reported in the literature for women of 50 years of age. Our results may therefore be extrapolated to a population in which the physician is evaluating the risk of low bone mass or fracture (case finding) which is, furthermore, the population recommended for investigation by the WHO.

The QRF used includes the variables of the FRAX™ scale and is complemented by the follow up telephone questionnaire on fractures, falls and new medications prescribed as well as diseases developed in the last 10 years.

The variable "number of falls" was not collected at the beginning of the FRIDEX cohort. Therefore, it may only be considered as an outcome variable in the subgroup of cases with incidental fractures posterior to the collection of this variable. Nonetheless, according to the opinion of the external assessor and the research team, this variable is highly related to the risk of fracture and thus, should be collected and taken into account in this study.

To minimise the effect of possible losses which may imply bias (given the morbimortality associated with fractures and the possible dropouts over 10 years), notable increases in the sample size have been considered necessary such as the cases to be localised among those with a contact telephone number. We believe that this will minimise the losses to follow up or refusal to participate for several reasons: information will be collected by telephone to avoid the difficulties of post questionnaires, which have low response rates in our setting; in addition the participants in the FRIDEX cohort had already accepted to participate in the QRF and almost all of the persons contacted in the pilot study accepted to answer follow-up survey.

There may be a bias in the collection of the information on incidental fractures which is collected based on the patient self-report. Nevertheless, in this study all the new fractures detected will be contrasted with the corresponding medical reports or by consultation with the physicians. Thus silent vertebral fractures will be scarcely detected but the symptomatic vertebral fractures, which are those included in the prediction of the FRAX™, will be collected. In addition, this is the usual method used in large epidemiological studies. The possible limitations inherent to data collection by telephone will be minimised with interviewer training among personnel with health care background through the improvement detected in the pilot study and by the incorporation of potential improvements thereafter.

The study has been approved by the ethical committee of the Clinical Research Ethics Committee of the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain). Additional file 3 shows the timing of the project.

## Discussion

Since more than 10 years ago numerous reports have recognised the importance of other risk factors for new osteoporotic fractures in addition to low BMD. This new evidence has modified the conception of the utility of BMD as the gold standard or as an added element for decision making in the management of osteoporosis in primary health care settings.

The FRAX™ tool was published by the WHO in 2008 and was created to establish a calculation of the probability of absolute risk of osteoporotic fracture at 10 years. This was initially based on the analysis of thousands of person included in several cohorts in Europe [12,13].

Since its publication this tool has also been used to know the risk of fracture in other population cohorts in Europe, the United States of America, Canada, and Japan [25-30]. Likewise, since its publication this tool has undergone new adjustments and calibrations for different populations [30]. On the other hand, some studies have also recently been published, in which the cases of fracture estimated or expected by the FRAX™ tool were significantly lower than the cases of incidental fractures actually observed in the 10 years of follow up [31].

In the case of the Spanish population included in the FRAX™ tool, there are some doubts as to their representativeness because of the scarce response of original study and scarce global number of patients included [12,13], which could represent problems of external validity and should be contrasted with new studies of large cohorts over long periods of follow up to allow the establishment of epidemiological relationships adjusted to each population.

The extension of a method for calculating the risk (probability) of fractures using the FRAX™ tool is foreseeable in Spain similar to what is occurring in other countries and this would justify a study such as this to allow the necessary adjustments in calibration of the parameters included in the logarithmic formula constituted by FRAX™.

From the point of view of validation and economic analysis of the FRAX™ tool, the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) has recently published a calculation with FRAX™ which takes cost-effectiveness to avoid a new fracture in a population in the United Kingdom into account [15]. This is one of the first countries to publish studies on the economic cost which means the willingness to pay and cost-effectiveness to avoid a new fracture in its population. These calculations have been based on the calculation of fracture risk using the FRAX™ tool and determined clinical risk factors.

It can be expected that other countries will establish the same parameters with economic evaluation derived from the application of the FRAX™ tool. A study of the diagnostic validation of the FRAX™ tool is necessary as the first step to establish the criteria of cost-effectiveness and the number of cases to treat to avoid the appearance of new osteoporotic fractures.

Studies in large cohorts over long periods of follow up have allowed epidemiological associations to be established, and although numerous studies have demonstrated the independent association of clinical and environmental risk factors with low BMD, some associations with fractures in populations in different geographical zones are pending thus, the need for extensive epidemiological studies in the Spanish population.

One of the few studies published with the FRAX™ tool in Spain did not provide new knowledge on the idealness



of the cohorts represented [32], thereby justifying a study such as the present which will allow the necessary calibrations and adjustments of the parameters included in the logarithmic formula constituted by the FRAX™. At the same time, the scientific community requires a relatively easy and agile system to determine when a DXA should be requested and/or when treatment for osteoporosis should be initiated based on reliable predictive models similar to those already implemented in the daily routine for the prevention of cardiovascular events.

The WHO has recommended that prospective studies should be performed with this methodology in our population. This is therefore a great opportunity to validate and contribute to the determination of its true utility among the collective of physicians, especially in Primary Care, and in the population by focusing on interventions in the cases of greatest risk of fracture.

### Ethics

The study has been approved by the ethical committee of the Clinical Research Ethics Committee of the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain).

Telephone calls will be made to all the cases of the randomised sample of the cohort. According to the protocol accepted by the reference Clinical Research Ethics Committee [PR registration number (AG) 68/2009], verbal consent will be requested at the onset of the study to continue with the telephone interview, the posterior follow up calls and to compare the fractures in the medical records.

The investigators guarantee and will be responsible for data confidentiality. The clinical data will be introduced into a computerised database in which the patients are identified by an anonymised code. A parallel database will be created containing the data of patient affiliation and the corresponding relational code. Only the Principal Investigator and the study data manager will have access to this database.

### Additional material

**Additional files 1: Questionnaire on risk factors (QRF).** Shows the clinical factors of fracture risk analysed with the structured questionnaire (QRF), dietary intake of calcium and drugs use.

**Additional file 2: Telephone Questionnaire (TQ).** Shows the follow-up survey of factors that can influence the number and type of fractures, falls, drugs, and others.

**Additional file 3: Timing of the Project.** Shows the work plan, broken down by task and timetable

### List of abbreviations

AATRM: Agència Avaluació Tecnologia i Recerca Mèdiques (Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research); BMD: Bone Mineral Density; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; DB: Database; DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry; E: Extrahospitalary specialties; FRAX™: Fracture Risk Assessment tool; FRIDEX: Factors of Fracture Risk and Bone Densitometry DXA cohort; H: Hospital specialties; ISCD: International Society

for Clinical Densitometry; NAHNES: National Health and Nutrition Examination Survey; NOGG: National Osteoporosis Guideline Group; PC: Primary Care; QRF: Questionnaire of Risk Factors; RF: Risk Factor; RR: Relative Risk; SEIOMM: Sociedad Española Investigación Osea y Metabolismo Mineral (Spanish Society for Bone and Mineral Research); TQ: Telephone Questionnaire: follow up; WHO: World Health Organisation.

### Acknowledgements

This Project has received a grant from the Spanish Ministry of Health, The Carlos III Health Institute, PI09/90507.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035 Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Primary Healthcare Centre Badia del Vallès, Catalan Health Institute. C/ Bètica s/n, 08214 Badia del Vallès (Barcelona), Spain. <sup>3</sup>Doctorate Program, Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035 Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Primary Healthcare Centre Sant Llàtzer, Sanitary Consortium of Terrassa. C/ de la Riba 62, 08221 Terrassa (Barcelona), Spain. <sup>5</sup>Nuclear Medicine Service, Vall d'Hebrón University Hospital. Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035 Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Primary Healthcare Centre Passeig Sant Joan, Catalan Health Institute. Psg de Sant Joan 267, 08035 Barcelona, Spain. <sup>7</sup>Primary Healthcare Centre Granollers Centre, Catalan Health Institute. C/ Museu 19, 08400 Granollers (Barcelona), Spain. <sup>8</sup>Primary Healthcare Centre Can Gibert del Plà-Girona-2, Catalan Health Institute. C/ Sant Sebastià 50, 17005 Girona, Spain. <sup>9</sup>Primary Healthcare Centre Montcada i Reixach, Catalan Health Institute. Psg de Jaume I s/n, 08110 Montcada i Reixac (Barcelona), Spain. <sup>10</sup>Emergency Department, Hospital de Sabadell, Sanitary Consortium of Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell (Barcelona), Spain. <sup>11</sup>Rheumatology Department, Hospital de Sabadell, Sanitary Consortium of Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí s/n. 08208 Sabadell (Barcelona), Spain. <sup>12</sup>Primary Healthcare Centre Corbera de Llobregat, Catalan Health Institute. C/ Buenos Aires 9, 08757 Corbera de Llobregat (Barcelona), Spain. <sup>13</sup>Emergency Department, University Hospital of Bellvitge, Catalan Health Institute. University of Barcelona. C/ de la Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Spain. <sup>14</sup>Primary Healthcare Research Support Unit Metropolitana Nord, Catalan Health Institute-IDIAP Jordi Gol. Rambla 227, 08223 Sabadell (Barcelona), Spain. <sup>15</sup>Primary Healthcare Centre Creu Alta, Catalan Health Institute. C/ Castellar del Vallès 222, 08280 Sabadell (Barcelona), Spain. <sup>16</sup>Primary Healthcare Centre Bon Pastor. C/ Mollerussa s/n, 08030 Barcelona, Spain. <sup>17</sup>Primary Healthcare Centre Serrapareira, Catalan Health Institute. Avda Diagonal s/n, 08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona), Spain. <sup>18</sup>Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences. University of Oxford. Oxford OX3 7LD. UK. <sup>19</sup>Internal Medicine Service, IMIM-Hospital del Mar. Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. Psg Marítim 25, 08003 Barcelona. Spain.

### Authors' contributions

RA is the principal investigator, project design and direction, preparation and review of the manuscript. GR coordination field work, preparation and review of the manuscript. GE coordination and management of the cohort, review of the manuscript. AA coordination and analysis of the FRAX™ values, review of the manuscript. MI, NP, MZ, SG, PS, SS, VS, FLE, SO and YF field work, calculation of the FRAX™ values and review of the manuscript. DP statistical analysis and management of the database, review of the manuscript. EG, EC, PT and ADP scientific support and methodological expert, review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 29 December 2010 Accepted: 28 January 2011

Published: 28 January 2011

### References

1. Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O'Dowd K: **Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures.** *Epidemiol Rev* 1985, **7**:178-208.
2. Marshall D, Johnell O, Wedel H: **Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.** *BMJ* 1996, **312**:1254-1259.

3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B: **Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo.** *Osteoporos Int* 2000, **11**:669-674.
4. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH: **Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture.** *Arch Intern Med* 2002, **162**:2217-22.
5. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ, Petrie A, Tenehouse A, Stephenson GF, Papaioannou A, Guyatt GH, Goldsmith CH: **The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women.** *BMC Musculoskeletal Disord* 2002, **3**:11.
6. Johnell O, Kanis JA: **An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures.** *Osteoporos Int* 2006, **17**:1726-1733.
7. Kanis JA, Johnell O: **on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation: Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe.** *Osteoporos Int* 2005, **16**:220-238.
8. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C: **A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2002, **13**:527-536.
9. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltaev N: **Assessment of fracture risk.** *Osteoporos Int* 2005, **16**:581-589.
10. Kanis JA, Burtel N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R: **on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.** *Osteoporos Int* 2008, **19**:399-428.
11. Kanis JA: **on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report.** WHO Collaborating Centre University of Sheffield, Sheffield; 2007.
12. 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 Comm Health* 1995, **49**:87-93.
13. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al: **Incidence of Limb Fracture across Europe: Result from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS).** *Osteoporos Int* 2002, **13**:565-71.
14. Hipsley-Cox J, Coupland C: **Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores.** *BMJ* 2009, **339**:b4229.
15. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M: **National Osteoporosis Guideline Group (NOGG): Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK.** *Maturitas* 2009, **62**:105-8.
16. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, López A, Isasi C, Landa J, Nishishinya B: **Guía de práctica clínica sobre menopausia: evaluación del riesgo de fractura y cribado de la osteoporosis (parte 2).** *Aten Primaria* 2005, **36**:9-15.
17. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey E, Powles T, Selby P, Coleman RE: **Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from UK Expert Group.** *Cancer Treat Rev* 2008, **34**(1):S3-18.
18. Runge M, Schacht E: **Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions.** *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005, **5**:127-134.
19. World Health Organization: **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis.** In *Technical Report Series. Volume 843.* Geneva: WHO; 1994.
20. Daal JO, van Lieshout JJ: **Falls and medications in the elderly.** *Neth J Med* 2005, **63**:91-6.
21. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, Samelson EJ: **Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study.** *Osteoporos Int* 2010, **21**:53-60.
22. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH: **Intervenciones para la prevención de caídas en las personas ancianas (Revisión Cochrane traducida).** En: *La Biblioteca Cochrane Plus* Número 2. Oxford: Update Software Ltd; 2008 [<http://www.update-software.com>], Disponible en.
23. González J, Guañabens N, Gómez C, del Río L, Muñoz M, Delgado M, Pérez L, Díaz JB, Jódar E, Hawkins F: **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**(1):1-24, (Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías).
24. Ferrer A, Estrada MD, Borràs A, 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.** *Med Clin(Barc)* 2009, **132**:428-436.
25. Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, Johansson H, Kanis JA: **Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX).** *Osteoporos Int* 2008, **19**:429-35.
26. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R: **Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women.** *Osteoporos Int* 2009, **20**:1131-40.
27. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R: **FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland.** *Osteoporos Int* 2010, **21**:381-9.
28. Neuprez A, Johansson H, Kanis JA, McCloskey EV, Odén A, Bruyère O, Hilgsmann M, Devogelaer JP, Kaufman JM, Reginster JY: **A FRAX model for the assessment of fracture probability in Belgium.** *Rev Med Liege* 2009, **64**:612-9.
29. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Dawson-Hughes B, Melton LJ III, McCloskey EV: **The effects of a FRAX® revision for the USA.** *Osteoporos Int* 2010, **21**:35-40.
30. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, for the Manitoba Bone Density Program: **Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**:2350-8.
31. 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.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**:1002-9.
32. Roig Vilaseca D, Gomez Vaquero C, Hoces Otero C, Nolla JM: **Registro de fractura calculado con el índice FRAX en pacientes con osteoporosis tratados y no tratados.** *Med Clin (Barc)* 2009, **134**:189-93.

#### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/30/prepub>

doi:10.1186/1471-2474-12-30

**Cite this article as:** Azagra 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 Musculoskeletal Disorders* 2011 12:30.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## **C2. SEGON ARTICLE**

Azagra R, Roca G, Encabo, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. ***FRAX™ tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort.*** BMC Musculoskeletal Disorders 2012;13:204.



## FRAX<sup>®</sup> tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort

Azagra *et al.*

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# FRAX<sup>®</sup> tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort

Rafael Azagra<sup>1,2,3\*</sup>, Genís Roca<sup>3,4</sup>, Gloria Encabo<sup>5</sup>, Amada Aguyé<sup>6</sup>, Marta Zwart<sup>3,7</sup>, Sílvia Güell<sup>8</sup>, Núria Puchol<sup>2</sup>, Emili Gene<sup>9,22</sup>, Enrique Casado<sup>10</sup>, Pilar Sancho<sup>11</sup>, Silvia Solà<sup>12</sup>, Pere Torán<sup>13</sup>, Milagros Iglesias<sup>2</sup>, Maria Carmen Gisbert<sup>14</sup>, Francesc López-Expósito<sup>1,15</sup>, Jesús Pujol-Salud<sup>16</sup>, Yolanda Fernandez-Hermida<sup>3,17</sup>, Ana Puente<sup>18</sup>, Mireia Rosàs<sup>6</sup>, Vicente Bou<sup>19</sup>, Juan José Antón<sup>20</sup>, Gustavo Lansberg<sup>21</sup>, Juan Carlos Martín-Sánchez<sup>22</sup>, Adolf Díez-Pérez<sup>23</sup> and Daniel Prieto-Alhambra<sup>17,23</sup>

## Abstract

**Background:** The WHO has recently published the FRAX<sup>®</sup> tool to determine the absolute risk of osteoporotic fracture at 10 years. This tool has not yet been validated in Spain.

**Methods/design:** A prospective observational study was undertaken in women in the FRIDEX cohort (Barcelona) not receiving bone active drugs at baseline. Baseline measurements: known risk factors including those of FRAX<sup>®</sup> and a DXA. Follow up data on self-reported incident major fractures (hip, spine, humerus and wrist) and verified against patient records. The calculation of absolute risk of major fracture and hip fracture was by FRAX<sup>®</sup> website. This work follows the guidelines of the STROBE initiative for cohort studies. The discriminative capacity of FRAX<sup>®</sup> was analyzed by the Area Under Curve (AUC), Receiver Operating Characteristics (ROC) and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The predictive capacity was determined using the ratio of observed fractures/expected fractures by FRAX<sup>®</sup> (ObsFx/ExpFx).

**Results:** The study subjects were 770 women from 40 to 90 years of age in the FRIDEX cohort. The mean age was 56.8 ± 8 years. The fractures were determined by structured telephone questionnaire and subsequent testing in medical records at 10 years. Sixty-five (8.4%) women presented major fractures (17 hip fractures). Women with fractures were older, had more previous fractures, more cases of rheumatoid arthritis and also more osteoporosis on the baseline DXA. The AUC ROC of FRAX<sup>®</sup> for major fracture without bone mineral density (BMD) was 0.693 (CI 95%; 0.622-0.763), with T-score of femoral neck (FN) 0.716 (CI 95%; 0.646-0.786), being 0.888 (CI 95%; 0.824-0.952) and 0.849 (CI 95%; 0.737-0.962), respectively for hip fracture. In the model with BMD alone was 0.661 (CI 95%; 0.583-0.739) and 0.779 (CI 95%; 0.631-0.929). In the model with age alone was 0.668 (CI 95%; 0.603-0.733) and 0.882 (CI 95%; 0.832-0.936). In both cases there are not significant differences against FRAX<sup>®</sup> model. The overall predictive value for major fracture by ObsFx/ExpFx ratio was 2.4 and 2.8 for hip fracture without BMD. With BMD was 2.2 and 2.3 respectively. Sensitivity of the four was always less than 50%. The Hosmer-Lemeshow test showed a good correlation only after calibration with ObsFx/ExpFx ratio.

(Continued on next page)

\* Correspondence: rafael.azagra@uab.cat

<sup>1</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Badia del Vallès Health Centre, Catalan Health Institute. USR-MN-IDIAP Jordi Gol. c/ Bètica s/n, 08214, Barcelona, Badia del Vallès, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

**Conclusions:** The current version of FRAX<sup>®</sup> for Spanish women without BMD analyzed by the AUC ROC demonstrate a poor discriminative capacity to predict major fractures but a good discriminative capacity for hip fractures. Its predictive capacity does not adjust well because leading to underdiagnosis for both predictions major and hip fractures. Simple models based only on age or BMD alone similarly predicted that more complex FRAX<sup>®</sup> models.

## Background

The major manifestation or clinical consequence of osteoporosis is the appearance of osteoporotic fracture or fragility fracture [1]. It is well known that osteoporotic fractures involve a higher incidence of new fractures and lead to disability [2]. Hip fractures and those of the vertebrae with clinical manifestations are especially important since they carry an increase in mortality [3,4]. There is currently wide consensus regarding the need to develop strategies for the prevention of fractures and in the last years it has been recommended that the decision and the threshold of intervention be based on clinical assessment of risk of fragility fracture [5-8] and not only on the values of BMD and the relative risk as in the meta-analysis by Marshall D et al. [9].

Multiple epidemiological studies have described different clinical risk factors of osteoporotic fracture (CRFs) and which are been associated with an increased risk of developing osteoporosis and/or fragility fractures. Nonetheless, not all have determined a strong association, and the presence of these CRFs has not been uniform in the different studies and systematic reviews [10-14].

Most of the most powerful CRFs are concordant in different populations and, in general, similar for different fractures. Fractures related to falls have additional risk factors such as the number of falls, scarce physical activity and others such as the use of a walking stick, the need for help to get up from a chair, etc.). The CRFs associated with lifestyle such as smoking, alcohol intake or caffeine, low calcium consumption and scarce physical exercise have shown greater variability and lesser uniformity among the different studies [6,7]. Finally, the influence of some risk factors on the risk of fragility fracture has been demonstrated in different meta-analyses and systematic reviews [15-20]. As previously commented, since more than 15 years ago there has been evidence that BMD below the standard values is one of the important risk factors for fragility fracture [21,22]. More recently, however, other CRFs with as great or greater specific weight in the determination of risk of fragility fracture have been reported [11-13,22].

It is well known that there is an important variation in the relative risk of hip fracture in both men and women at an international level. The WHO itself has performed numerous investigations on this difference. In one of the

latest studies this difference was defined as a standardized rate at 10 years, being, in the most extreme cases, 15-fold greater between countries such as Norway and Chile [23].

The studies performed by the Bone and Mineral Research Program, in Garvan Institute of Medical Research show that the combination of BMD and non-invasive clinical risk factors in a nomogram could be useful for identifying high-risk individuals for intervention to reduce the risk of hip fracture [24]. With the objective to make a purpose of when were the better moment and the patient who better benefits of new drugs available for the prevention of osteoporotic, World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK developed the FRAX tool. Both are useful tools to estimate absolute risk of fracture for clinical practice but both have limitations: They discriminative ability was only moderate in older women (mean 74 years old) which may limit their clinical utility [25].

Both Garvan and FRAX are widely available tools: <http://www.garvan.org.au/bone-fracture-risk/> and <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> but both models still need to be validated in different populations before they can be generalized to other populations and further studies will be needed to validate their contribution in selecting patients who will achieve fracture risk reduction with anti-osteoporosis therapy. With the current available algorithms, a possible clinical application may be to use FRAX as the primary model and to consider using Garvan in patients with recurrent fractures and falls [25].

Since the technical reports of 1994 [26] and their review in 2001 few changes have been made with respect to the WHO recommendations on the management of osteoporosis. In 2007, the WHO published a new tool for the evaluation of absolute risk of fragility fracture: the FRAX tool [27-30]. This tool was developed by WHO to evaluate fragility fracture risk for a 10 year period in patients for many countries [31-33].

The extension of a method for calculating the risk (probability) of fractures using the FRAX tool is foreseeable in Spain similar to what is occurring in other countries since its publication [34,35]. But before its clinical use its necessary to validate the calculator in a local cohort [29,30].

## Objectives

The objective of this study was to evaluate the discriminative and predictive capacity of the FRAX tool to determine osteoporotic or fragility fracture in Spain at 10 years.

This study describes the discriminatory capacity using the AUC-ROC of the FRAX tool to determine which Spanish women will have an osteoporotic fracture over the 10 years following the determination of the risk. On the other hand, the global predictive capacity of the FRAX tool has been calculated to detect the osteoporotic fractures on comparing the fractures observed over the 10 years with those expected by the FRAX tool.

## Methods

### Methods/design

The protocol, procedures and main characteristics of the study have recently been published [35].

Briefly, the FRIDEX cohort (**F**racture **R**isk factors and bone **D**ensitometry type central dual **X**-ray) is constituted of men and women referred by general practitioners and specialists for undergoing central bone densitometry by Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for the initial study of osteoporosis or treatment follow up, who accept to answer an extensive questionnaire on risk factors (QRF) for osteoporotic fracture (family history of osteoporosis and hip fracture, clinical risk factors and lifestyle habits related to diet and toxic substances) [35]. This cohort was started in 1999 at the Bone Densitometry Unit of the Department of Nuclear Medicine of the University Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain.

During the baseline visit at the reference centre informed consent to participate was requested and a QRF for osteoporotic fractures is given during the visit and anthropometric parameters are determined. Ten years after the first QRF and DXA the patients were asked to answer a phone survey to know the evolution of the study variables and outcomes such as new personal or parental fractures, new disease or prescriptions.

### Study population and enrolment procedures

This multicentre study was carried out by family practitioners and other specialists who refer patients to the same reference centre for undertaking BMD. The criteria for referral followed the recommendations of the WHO of not performing a population screening but to select cases among those at greatest risk of having osteoporosis and subsequent osteoporotic fractures or the follow up and control of patients already receiving specific treatment.

Participants reside mostly in urban areas and were referred for DXA scan by family doctors, ambulatory specialists and hospital specialists.

Randomised sample (simple computerised randomisation stratified by sex) was obtained of women from 40 to 90 years of age in the FRIDEX cohort for 10 years since the baseline DXA and QRF.

### Eligibility criteria

#### Patient inclusion criteria

The study subjects were Caucasian women,  $\geq 40$  and  $\leq 90$  years of age at the time of inclusion in the FRIDEX cohort [35], understood and spoke the Spanish language, were able to respond to the initial questionnaire done at the surgery and a ten-year follow up structured telephone questionnaire (TQ). All accepted to participate in the study providing the corresponding verbal consent. Physically or psychically handicapped patients were included if the relatives or care providers accepted to answer the TQ.

#### Patient exclusion criteria

Subjects  $< 40$  or  $> 90$  years of age at the time of the first DXA and QRF were excluded since the FRAX tool does not allow the calculation of the adjusted risk outside this age range. Patients with physical or psychological limitations impeding their participation and whose relatives did not accept to respond to the TQ were excluded as were those with Paget's disease, cancer with bone involvement or disease which may simulate osteoporosis (i.e. myeloma). Patients from ethnic groups other than Caucasian were not included since other studies have demonstrated different risk characteristics. Patients not providing consent to the TQ and those without a telephone to contact or did not respond after 3 calls made at different times according to the procedure manual were also excluded from the study. Dead patients were not studied because of the impossibility of obtain all the study variables or to answer the questionnaire by relatives.

### Data collection

The sample ordering was performed using randomised numbers for each month and the calls were made in this order. The baseline variables of QRF and BMD were collected from January to July 2000. The follow up variables were collected at the same month during 2010 by TQ to complete the 10 years of follow up. The TQ was collected regarding the fragility fractures occurring from the time of inclusion until the date of the TQ as well as other information on known factors of fracture risk and falls. In all cases of fracture the medical records of the patients were reviewed and, when necessary, we requested a medical report for its validation. All cases of

fracture that could not be verified or those arising from a motor vehicle accident or major trauma were excluded from analysis. Dead patients were not studied because of the impossibility of obtain all the study variables and to answer the questionnaire by relatives.

#### Baseline variables

Height, weight, body mass index were obtained during baseline DXA scan. The rest of baseline items were obtained by semi structured questionnaire by interviewer during the same visit. On the other hand, the variables are set according to the instructions of the official website of FRAX [<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>]. The variables which are mentioned in the questionnaire were defined as well according to standard units of measurement for each. Regarding the risk of alcohol consumption, the quantification of consumption in standard drinks (UBEs) allows rapid quantification of consumption and its easy conversion into grams of pure alcohol. The value of the UBE in Spain with a slight North-south gap is set to 10 g of alcohol and is equivalent to a consumption of wine (100ml), sparkling wine (100 ml) or beer (200 ml) half and consumption of distilled or combined (25 ml). Weekly risky drinking for women and over 65 years is that is > 17 UBEs and men > 28-UBEs. The phone records of alcohol consumption have shown good validity and correlation in Mediterranean countries where alcohol consumption is widespread. Only in case of personal circumstances (deafness, slurred speech, etc.) a part of the information was obtained through regular cohabiting relatives of patients in 15 of 770 cases (1.9%). BMD measurement was determined by central DXA according to the 2007 recommendations of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (available at: [www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm](http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm)) for the interpretation of the results using a Lunar GE model *Prodigy Advance* densitometer with 11.4 software and with BMD and T-score determination with NHANES III references. The densitometry diagnostic criteria used were the 1994 WHO criteria which classify the results into 3 groups according to the levels of BMD values of the femoral neck: normal (T-score > -1), osteopenia (T-score between -2.4 and -1 inclusive) and osteoporosis (T-score ≤ -2.5).

The estimated absolute risk of fracture during the 10-year period according to the FRAX tool was determined through the official website (version 3.2 accessed on October 2010). The calculations of the probability of fracture with or without the T-score of femoral neck and lumbar spine (L1-L4) were analysed in parallel by two blind investigators (patient entities were kept anonymous and were assigned an alphanumeric code). Two other blinded investigators reviewed the results and recalculated the data on the appearance of any difference.

#### Analysis plan

The hip fractures during the follow up period were taken as the endpoint event. At first, all fractures were collected by TQ (structured interview), but were only included in the analysis if these fractures were verified against patients records. The characteristics of the population were described according to descriptive univariate analysis. We used the Chi-square test to evaluate the association between qualitative variables. The Student's t-test or, if necessary, its non parametric equivalent, the Mann-Whitney U test, was implemented to evaluate the differences in the distribution of a quantitative variable according to the categories defined by a binary exposure. To assess the differences in the distribution of a quantitative variable according to the categories defined by a categorical variable with more than two categories, ANOVA analysis of variance or its corresponding non parametric test (Kruskal-Wallis) were used. The relative risk (RR) was calculated by quotient between prevalence of each risk factor in fractured women and in non-fractured.

To know the discriminating ability of the FRAX tool we used AUC-ROC and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The overall predictive capacity ratio was calculated by comparison of observed fractures (ObsFx) in the cohort and period and the expected fractures (ExpFx) by the FRAX tool [sum of individual probability of fracture from all women included/100].

The proportion of fractures expected is calculated by the sum of an individual probability of fracture from all women included/100. Model calibration is done by multiplying the FRAX result by the ratio ObsFx/ExpFx.

All the statistical tests were undertaken with a confidence interval of 95% and with the use of the 17th version of the SPSS statistical package.

This work follows the guidelines of the STROBE initiative for epidemiological studies [<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-publications>].

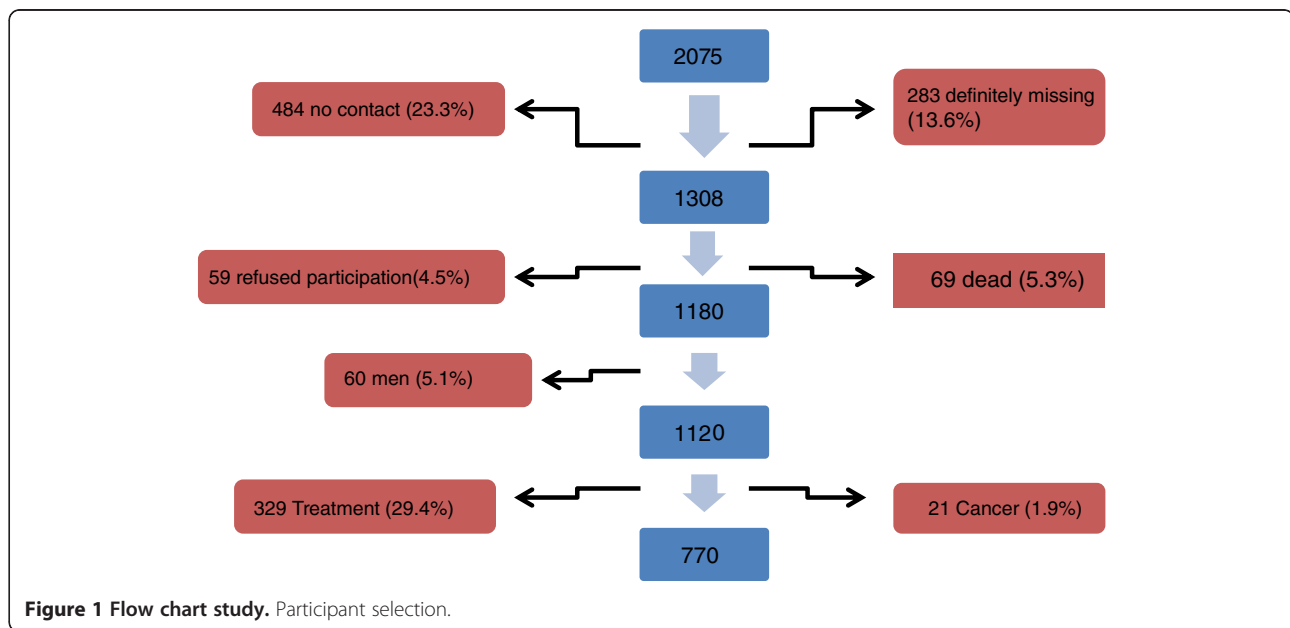
#### Ethics

Procedures for human subject protection and the original protocol [35] were approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain and by the Ethical Committee of the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol. Barcelona. Spain. Informed consent was obtained before beginning the interviews of all the patients.

#### Results

Among the person completing 10 years since their inclusion in the cohort, 1,308 could be contacted for this study (Figure 1). About 69 (5.3%) patients died (43.4%). Thirty nine have been detected by searching the telephone number and detect the death. In the other 30





cases were detected through contact with family and reported only 2 cases of fracture between baseline and the date of death. A total of 770 women fulfilled the inclusion criteria and provided informed consent to participate.

During the 10 years of study 65 women presented a total of 82 major osteoporotic fractures which could be contrasted: 17 women with 18 hip fractures, 10 with 18 proximal humeral fractures, 25 with 30 forearm fractures, and 14 with 16 vertebral fractures. All the fractures were caused by low intensity impact according to the classical definition of fragility fracture [26].

Table 1 shows the baseline characteristics of the participants and those selected but did not participate in the study. No significant differences were observed between these two groups except that the participants were one year younger on average (56.8 vs. 57.8 years) and the participants were taking glucocorticoids (3.7 vs. 5.9%).

Table 2 describes the main characteristics of the 770 participating women as well as the results of the variables or risk factors included in the FRAX tool and the results of the baseline DXA expressed as the result stratified according to the WHO classification. It also includes the variable of *falls in the previous year* which was assessed at the end of the study. The CRFs showing significant differences between women with fractures and those without fractures are: age, previous fractures, having rheumatoid arthritis and having a diagnosis of osteoporosis on DXA. The relative risks (RR) of the different CRFs are shown separately for major fracture and hip fracture in Tables 2 and 3.

The values of the different AUC-ROC for major and hip fracture calculated in the cohort of Spanish women

are shown in Table 4. That is, of BMD by DXA with the T-score of the femoral neck (FN) and with the T-score of spine L1-L4 and the FRAX tool in three ways: without BMD, with the FN T-score and with spine L1-L4 T-score. The best result was for FRAX tool for hip fracture without the T-score (0.888). In all cases the results presented significant differences with the reference (0.50) except for BMD with spine L1-L4 T-score (p=0.067). Figures 2 and 3 are graphs of the AUC-ROC of the FRAX tool for major fracture and hip fracture. A determination of the AUC-ROC

**Table 1 Risk factors among participants/non participants in the current study of FRIDEX cohort**

	Participants (n= 1180)	Non Participants (n= 895)	p-value
Age years, mean (SD)	56.8 (8.0)	57.8 (8.5)	<0.001
Weight in Kg., mean (SD)	66.6 (11.5)	65.9 (11.1)	ns
Height in cm., mean (SD)	155.2 (5.9)	155.6 (6.0)	ns
BMI in Kg/cm <sup>2</sup> , mean (SD)	27.7 (4.7)	27.9 (4.2)	ns
Smoker, n (%)	132 (11.2%)	103 (11.5%)	ns
Alcohol Risk, n (%)	6 (0.5%)	5 (0.5%)	ns
Previous Fracture, n (%)	269 (22.8%)	245 (27.4%)	ns
Parental osteoporosis or fractures, n (%)	185 (15.7%)	138 (15.4%)	ns
Glucocorticoids, n (%)	44 (3.7%)	53 (5.9%)	0.024
Rheumatoid Arthritis, n (%)	12 (1.0%)	11 (1.2%)	ns
Calcium/Vit. D Supplements, n (%)	221 (18.7%)	187 (20.9%)	ns
Active Bone Drugs (antioosteoporotic drugs), n (%)	329 (27.9%)	277 (30.9%)	ns

**Table 2 Baseline risk factors and falls in previous year for major fracture**

	65 Women with fracture	705 Women without fracture	P- value	CI 95%	RR	CI 95% RR
Age (SD)	61.2 (9.7)	56.4 (7.7)	<0.001	2.4-7.3	2.62 (*)	(1.63 – 4.21)
Weight (SD)	67.4 (11.5)	66.6 (11.4)	0.559	ns	-	-
Height (SD)	155.3 (6.1)	155.1 (5.8)	0.805	ns	-	-
BMI (SD)	28.0 (4.4)	27.7 (4.7)	0.653	ns	1.19 (**)	(0.31 – 4.53)
Previous Fracture (%)	43.1	18.6	<0.001	12.1-36.9	2.91	(1.84 – 4.60)
Parental Hip Fracture (%)	15.4	15.6	0.963	ns	0.98	(0.52 – 1.88)
Smoker (%)	9.2	11.3	0.604	ns	0.81	(0.36 – 1.82)
Alcohol Risk (%)	1.5	1	0.508	ns	1.49	(0.23 – 9.45)
Glucocorticoids (%)	7.7	2.8	0.052	ns	1.15	(0.94 – 1.40)
Rheumatoid Arthritis (%)	4.6	0.7	0.024	1.2-9.0	4.61	(1.83 – 11.63)
Falls in previous year (%)	32.3	22.3	0.066	ns	1.59	(0.97 – 2.60)
Osteoporosis (baseline DXA) (%)	50.8	25.8	<0.001	12.4-37.6	4.96 (#)	(1.98 – 12.43)
Osteopenia (baseline DXA) (%)	41.5	50.9	0.147	ns	2.36 (Φ)	(0.93 – 6.03)
Normal (baseline DXA) (%)	7.7	23.3	0.004	8.4-22.8	-	-

RR: Relative Risk.

(\*) < 65 vs. ≥ 65 years.

(\*\*) < 20 vs. ≥ 20.

(#) Osteoporosis vs. normal.

(Φ) Osteopenia vs. normal.

specifically for vertebral fracture was performed, being 0.752 (CI 95%; 0.643-0.861) for the FRAX tool without BMD, 0.815 (CI 95%; 0.725-0.905) with the FN T-score and 0.710 (CI 95%; 0.575-0.844) with L1-L4 T-score, without significant differences among them (p=0.157) (graph not shown). We compare AUC of the ROC curve of FRAX tool for major and hip fracture with a simple model including only age. The AUC in a model that includes only age was

0.668 for major fracture and 0.882 for hip fracture with no significant differences with the results of FRAX tool (p=0.565 and p=0.976 respectively).

Around 27 major fractures and 6 hip fractures were expected with the FRAX tool without BMD, while around 30 major fractures and 7 hip fractures were expected with the inclusion of the T-score of the femoral neck in the FRAX tool (Table 5).

**Table 3 Baseline risk factors and falls previous year for hip fracture**

	17 Women with fracture	753 Women without fracture	P- value	CI 95%	RR	CI 95% RR
Age (SD)	69.4 (7.1)	56.5 (7.8)	<0.001	9.2-16.7	11.49 (*)	(4.12 – 32.08)
Weight (SD)	64.8 (8.1)	66.7 (11.5)	0.498	ns	-	-
Height (SD)	153.1 (7.3)	155.2 (5.8)	0.139	ns	-	-
BMI (SD)	27.7 (3.0)	27.7 (4.7)	0.945	ns	1.02 (**)	(0.06 – 16.43)
Previous Fracture (%)	47.1	20.1	0.012	3.1- 50.9	3.42	(1.34 – 8.71)
Parental Hip Fracture (%)	17.6	15.5	0.738	ns	1.16	(0.34 – 3.98)
Smoker (%)	0.0	11.4	0.242	ns	0.225	(0.01 – 3.71)
Alcohol Risk (%)	0.0	1.1	1.000	ns	2.42	(0.16 – 37.26)
Glucocorticoids (%)	11.8	3.1	0.102	ns	3.97	(0.96 – 16.45)
Rheumatoid Arthritis (%)	11.8	0.8	0.012	4.3-26.3	12.7	(3.46 – 46.63)
Falls in previous year (%)	35.3	22.8	0.246	ns	1.81	(0.68 – 4.84)
Osteoporosis (baseline DXA) (%)	58.8	27.2	0.004	8.0-55.2	7.86 (#)	(1.02 – 60.80)
Osteopenia (baseline DXA) (%)	35.3	50.5	0.215	ns	2.63 (Φ)	(0.32 – 21.65)
Normal (baseline DXA) (%)	5.9	22.3	0.106	ns	-	-

RR: Relative Risk, ns: no statistical significance.

(\*) < 65 vs. ≥ 65 years.

(\*\*) < 20 vs. ≥ 20.

(#) Osteoporosis vs. normal.

(Φ) Osteopenia vs. normal.

**Table 4 Area Under Curve (AUC) of Receiver Operating Characteristics (ROC)**

		AUC ROC	CI 95%	p - value
AUC ROC 10-year prediction of MAJOR FRACTURE	BMD with FN T-score	0.661	(0.583-0.739)	p<0.001
	BMD with L1-L4 T-score	0.638	(0.565-0.711)	p<0.001
	FRAX <sup>®</sup> tool without BMD	0.693	(0.622-0.763)	p<0.001
	FRAX <sup>®</sup> tool with FN T-score	0.716	(0.646-0.786)	p<0.001
	FRAX <sup>®</sup> tool with spine L1-L4 T-score	0.712	(0.644-0.780)	p<0.001
AUC ROC 10-year prediction of HIP FRACTURE	BMD with FN T-score	0.779	(0.631-0.929)	p<0.001
	BMD with L1-L4 T-score	0.630	(0.487-0.773)	(ns)
	FRAX <sup>®</sup> tool without BMD	0.888	(0.824-0.952)	p<0.001
	FRAX <sup>®</sup> tool with FN T-score	0.849	(0.737-0.962)	p<0.001
	FRAX <sup>®</sup> tool with spine L1-L4 T-score	0.767	(0.658-0.876)	p<0.001

AUC ROC: Area Under Curve of Receiver Operating Characteristics; BMD: Bone Mineral Density; FN: Femoral Neck; L1-L4: Lumbar Spine; CI: Confidence Interval; ns: Not significant.

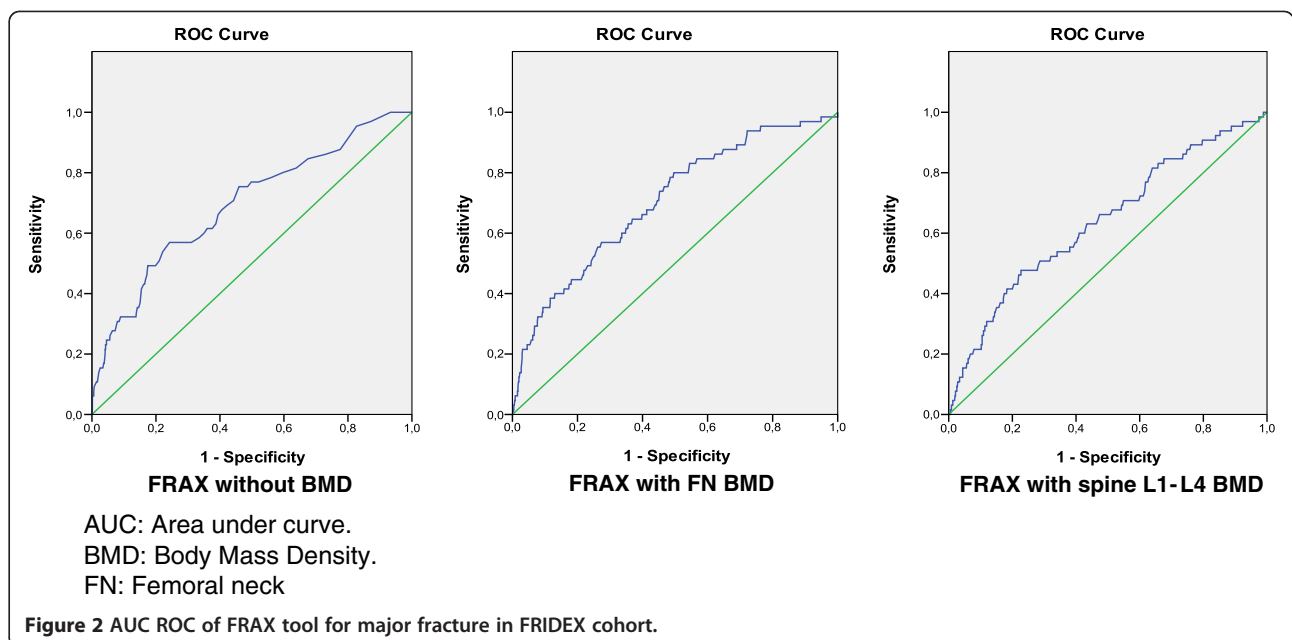
The ObsFx/ExpFx ratio was 2.4 (CI 95%; 1.9 - 3.1) for major fracture and 2.8 (CI 95%; 1.7 - 4.6) for hip fracture (Table 5) with the FRAX tool without BMD and 2.2 (CI 95%; 1.7 - 2.8) and 2.3 (CI 95%; 1.4 - 3.8), respectively with femoral neck T-score. Expressed in percentages, the FRAX tool without BMD predicts 41.1% of the cases of women with major fracture in 10 years and 46% on adding the algorithm of the T-score of the femoral neck, with these values being 35.5% and 42.8% for hip fractures, respectively.

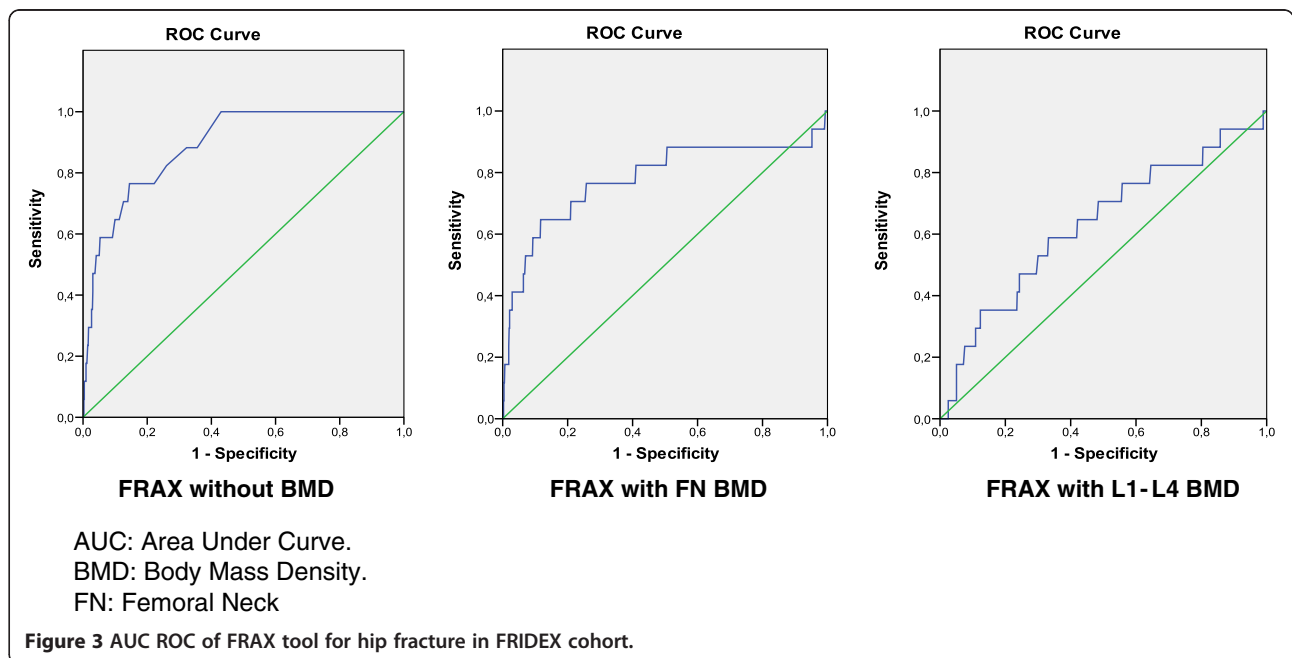
With respect to the analysis of the sample of the FRIDEX cohort we performed a goodness-of-fit test which stratifies the results in quintiles of risk associated with quintiles of results of fracture.

Figure 4 shows the Hosmer-Lemeshow test for major fracture, with the cases of the sample distributed into quintiles and the line of regression for the results of the FRAX tool without BMD and with the FN T-score. The lower part of the figure represents the same results after calibration (simulation) by the number of times that the ObsFx is greater than the ExpFx (Table 5). Figure 5 shows the results for hip fracture in the same way.

**Discussion**

According to the comparative analysis of the baseline characteristics between the participants and the non participants for any reason we found that the non participants did not differ from the participants except in that





they were one year older and more patients were on glucocorticoids. Thus, the participants in the study did not present worst conditions of the cohort.

Self-reported generally even structured interview have a significant correlation with those in the medical record. In any case always been found documented as explained. In all cases of fracture the medical records of the patients were reviewed and, when necessary, we requested a medical report for its validation. All cases of fracture that could not be verified or those arising from a motor vehicle accident or major trauma were excluded from analysis, fractures in the history of the subjects under study. A potential limitation of self-reported fractures is in vertebral fractures. In our study the total self-reported fractures were 16% higher than they were registered and so were excluded from the final analysis. It can be an advantage for risk predictions proposed by FRAX.

The present study is centered on the discriminatory and predictive capacity of the FRAX. Analysis of the AUC-ROC was used to analyse the discriminatory capacity of this tool. As shown in (Table 4) the results of the FRAX without DXA values were greater than the

AUC-ROC of BMD with values of the T-score of the femoral neck. Thus, these results demonstrate that the FRAX without the determination of BMD presents a discriminatory capacity not inferior to and even somewhat better than the DXA, according to the AUC-ROC. Analysis of the BMD with the DXA technique for the axial skeleton has traditionally been considered as the best predictive test known to determine fragility fractures [9,26,36] with the strategy of intervention for their prevention in medical practice having been based on this test in Spain [35] and in the remainder of the international scientific community until the appearance of the importance of other risk factors for fracture [27-33].

On analysing the role of the determination of BMD of L1-L4 in the different tests, it was found that the discriminatory capacity for major fracture using the AUC-ROC was lower than that of the determination of BMD with the T-score of the femoral neck, although statistical significance was maintained (Table 4). This inferiority was maintained for hip fracture but with no significant differences since the confidence interval integrates the value 0.50 which is the value of statistical significance for this test. Part of the debate on the possible

**Table 5** Ratio of Observed fractures/Expected fractures by FRAX tool

	MAJOR FRACTURES				HIP FRACTURES			
	Obs Fx	Exp Fx	Ratio Fx Obs/Exp	CI 95%	Obs Fx	Exp Fx	Ratio Fx Obs/Exp	CI 95%
FRAX without BMD	65	26.7	2.4	(1.9 - 3.1)	17	6.0	2.8	(1.7- 4.6)
FRAX with FN T-score	65	29.9	2.2	(1.7 - 2.8)	17	7.3	2.3	(1.4 - 3.8)

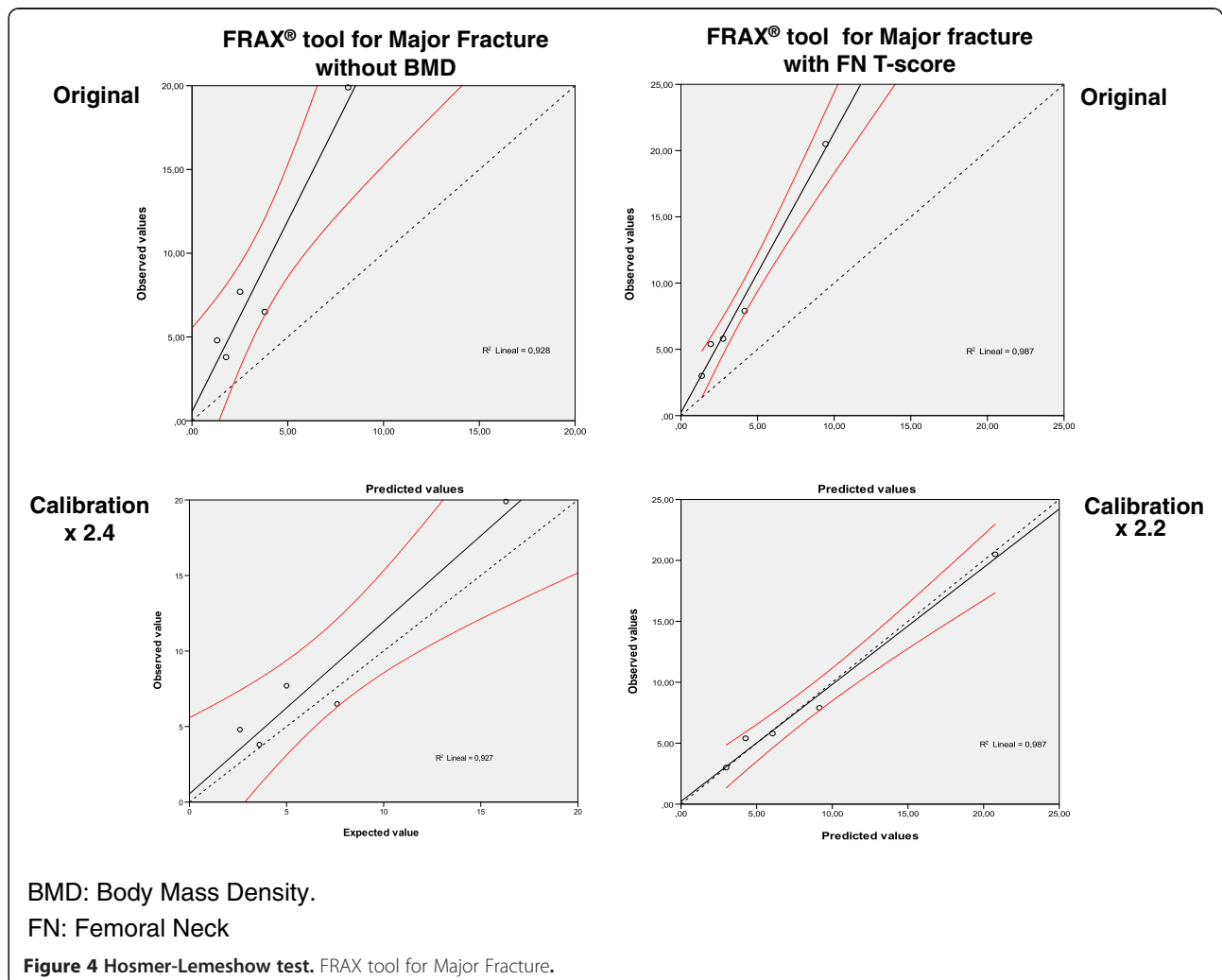
MAJOR FRACTURES (hip, vertebra, humerus, wrist). Fx: Fracture.  
 ObsFx: Observed fractures; ExpFx: Expected fractures; CI: Confidence Interval;  
 BMD: Bone Mineral Density; FN: Femoral Neck.

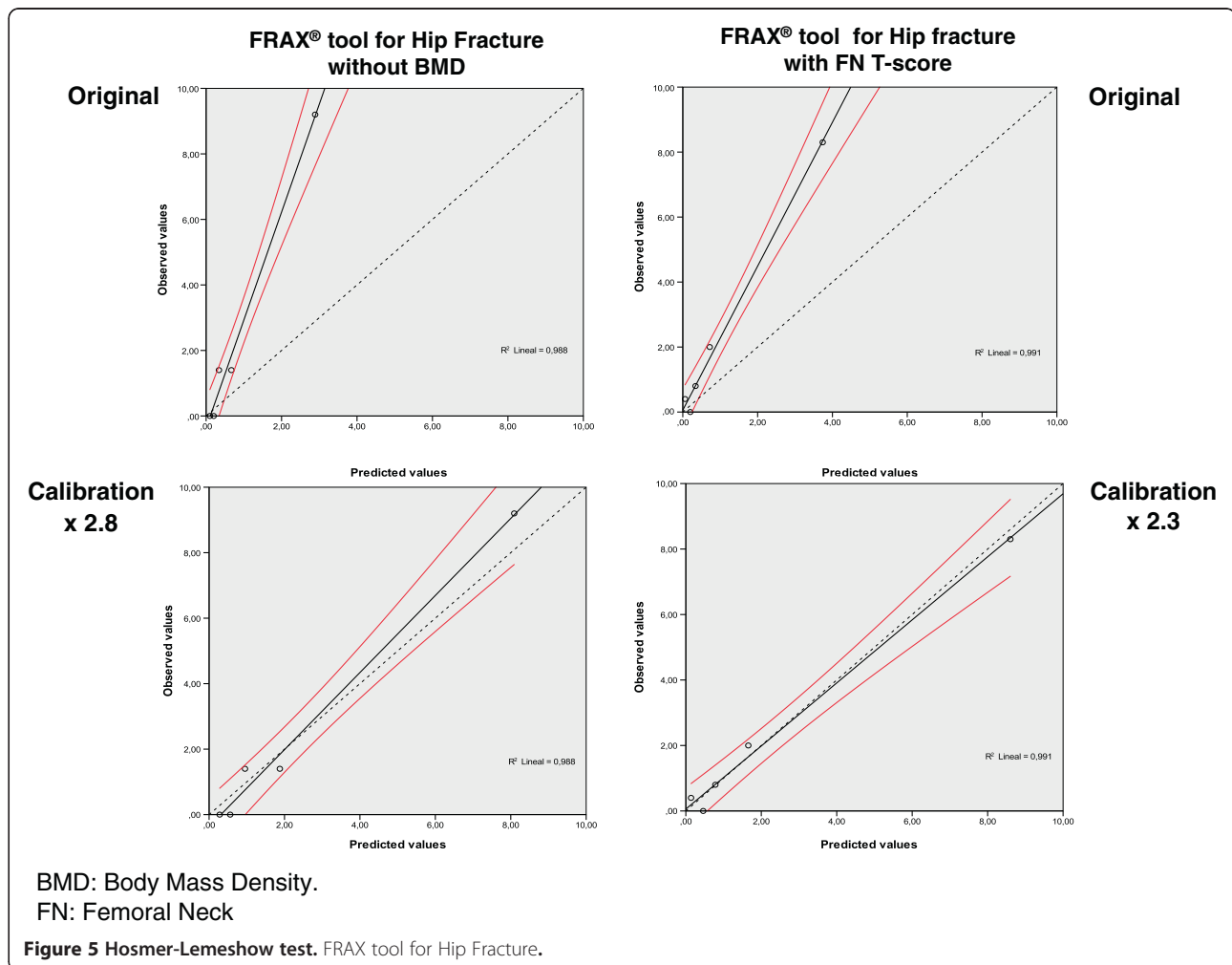
weaknesses of the FRAX has been centered on the lack of the BMD values of the lumbar spine in its algorithm. This criticism is based on the traditional consideration that the BMD of each area presents the best predictive capacity for fractures in the same area, especially for the vertebrae and the hip [36] and, thus, it has been argued that the prediction of vertebral fractures could be improved. The discriminatory capacity measured with the AUC-ROC worsened with the incorporation of the L1-L4 T-score in the algorithm of the FRAX for major or hip fractures (Table 4). This result is congruent, but on introducing the L1-L4 T-score value in the FRAX (as a simulation) to analyse what would happen with vertebral fracture, the result of the AUC-ROC for vertebral fracture worsened slightly with respect to that obtained with the FN T-score, although without significant differences. Thus, on introducing the values of the L1-L4 T-score in the FRAX in this study the result did not provide an improvement in the discrimination of vertebral fractures measured with the AUC-ROC. Although it has described

that a correction can adapt the lumbar spine BMD and improve the prediction for major and vertebral fractures of FRAX [31] in our study by incorporating the lumbar spine BMD did not improve the discriminative ability of FRAX measured by AUC with femoral neck BMD neither for major or vertebral fracture (data not showed).

The adjusted predictive capacity of the FRAX analysed using the ObsFx/ExpFx ratio was far from the 1 value which would be the desired result in the case of good adjustment of the predictive capacity of the FRAX in our country. In our cohort this ratio was of 2.4 for major fracture and 2.8 for hip fracture. These values improved minimally on the introduction of the T-score of the femoral neck in the algorithm (2.2 and 2.3 respectively). Indeed, the FRAX predicted the risk of major fracture in 41.1% of the women and 35.5% for hip fracture without BMD, with these values improving only slightly with 46% and 42.8%, respectively on performing the BMD with DXA.

These data seem to coincide with the analysis recently carried out in two cohorts of French women with a





similar overall discriminatory value for fracture and low overall sensitivity (48-50% for FRAX predictions) and better than BMD alone [33,37]. In Spain our group previously demonstrated that the FRAX has good capacity to detect densitometric osteoporosis but also with imbalance in the predictive capacity [38-40]. Nonetheless, a two recent studies in Spain had shown similar results to ours for major fractures with an ObsFx/ExpFx ratio of 3.1 (CI 95%: 2.8-3.5) and 0.8 (CI 95%: 0.7-1.1) for hip fracture [41]. Although the initial formation of the two cohorts followed very similar schemes, the method of follow up in our study was notably different. In the present study we only analysed fragility fractures reported by the women, which could be contrasted with electronic record or clinical reports. In the second study the results of ratio ObsFx/ExpFx were 0.66 and 1.10 for major and hip fracture respectively [34]. The most important methodological differences were that the study was carry out for a three years period, the authors do not included vertebral fractures [34].

The ROC curve has several problems. For analysis of sensitivity and specificity we have not a gold standard of

FRAX for Spanish population. Moreover, ROC needs a gold standard of illness (fracture) and we do not have because of the electronic records are not completely reliable and we needed to make a double check (self-reported validate against records). On the other hand, the area under the ROC curve is important, since it measures the discrimination power of the model. Nevertheless, tests of discrimination alone are not sufficient for model evaluation, since they do not indicate whether calibration is also good [34,35,42].

In our study, on application of the Hosmer-Lemeshow test a good correlation was observed between the different quintiles of risk in all the simulation (Figures 4, 5) but with a line which groups the results of the regression deviated from the reference toward the values observed. This circumstance led us to carry out a calibration multiplying each of the values resulting from the prediction made by the FRAX by a constant based on the ObsFx/ExpFx ratio for major fracture and for hip fracture. As shown in the lower part (calibration) of Figures 4 and 5, on multiplication of the results of the FRAX by



the ObsFx/ExpFx ratios, the results with their CI 95% adjust perfectly to the diagonal of reference in the Hosmer-Lemeshow test.

The FRAX tool can therefore be considered to present with a poor discriminatory capacity for women to have major osteoporotic fractures within 10 years, with this capacity being good for hip fractures without the need of determining the BMD, although this improves somewhat with its determination. The FRAX tool shows a scarce predictive capacity of the risk of fracture and predicts less than 50% of those which occur. The reason for this underdiagnosis may be because the Spanish cohort introduced as the reference in the FRAX tool is not representative of the current female population since these women present significantly more fractures than those actually predicted by the FRAX tool.

We have excluded from the analysis of the cohort of women receiving active treatment for the bone at baseline of the study because of the FRAX has so defined, but we have not been excluded women who received treatment during the 10-year period. This can be a potential confounding factor, however exclude women would mean removing the greatest potential for fracture, but keep going who have received treatment can be reduced the all risk of new fractures observed. Other potential confounding factor can be the Calcium/Vit D supplement intake because we have not excluded at baseline or during the study period. There is important discussion in the literature about the role of these supplements in reducing the risk of fracture, except in a subgroup of patients taking bone active drugs for the potential hypocalcaemia or in patients admitted to nursing homes. These patients are not included in this study. Moreover there is no significant difference between Calcium/Vit D supplement intake between participants and no participants.

New epidemiological studies are needed in our country to compare these results on major and other fragility fractures which, although not severe, also affect the quality of life [43]. However, together with other authors in our country [6,10,34,38-41] we believe that there are sufficient data to promote the habit of investigating the risk factors of fragility fracture among Spanish physicians, especially in primary care, to determine the absolute risk and be able to propose changes in lifestyle in persons with a high risk as well as evaluate which patients should be referred for determination of the BMD by DXA [38]. In our opinion, the current state of the FRAX needs some adjustments such as those proposed in this study. Something similar to this need for adaptation and adjustments happened in Spain with the application of the first Framingham-type cardiovascular risk scales which required adaptations such as the REGICOR scale and others in our country [44-46].

We know that the promoters of the FRAX are committed to the adaptation of the tool to the different countries with the publication of new studies such as what has been done up to now. We also consider that with improvements this may be a very useful tool especially in the first level of care and this has been demonstrated by the important extension in its use worldwide [28,35].

## Conclusions

In summary, FRAX without BMD demonstrates a poor discriminative capacity for major fractures and a good discriminative capacity for hip fractures with the AUC ROC for Spanish women but its predictive capacity does not adjust well with the current algorithm leading to underdiagnosis for major fracture and hip fractures. On introducing the values of the L1-L4 T-score in the FRAX tool, the result did not provide an improvement in the discrimination of vertebral fractures measured with the AUC-ROC. Simple models based on age or BMD alone predicted 10-year risk of major and hip osteoporotic fractures, as well as more complex FRAX models.

We advise our Spanish colleagues to use the FRAX tool in clinical practice but weighing the resulting value of each individual case of the FRAX without BMD by a calibration value to obtain an absolute risk value of major or hip fracture at 10 years. New studies may allow a single value which is easier to remember in clinical practice. The result obtained will be more adjusted to the reality of the risk of fragility fracture in our country according to the results found in the present and other studies [34,38,41].

## Study limitations and strengths

Our study has some strengths and limitations. We assumed that women in the FRIDEX cohort could have a higher risk of osteoporotic fractures than the general population because it is a population that had previously been selected to undergo a DXA scan for some reason. However it is important to know the profile of women who are selected to perform the DXA-scan by general practitioners and other specialists as may higher but close to the general population over 50 years. Fractures occurring in the participants were followed by an ad-hoc TQ taking into account the traditional low response rates by post in previous epidemiological studies conducted in Spanish population [36]. However, all fractures included were verified against patient records.

Other potential confounders and biases are that we excluded those who died during the follow-up, the collection of incident fractures is captured in retrospect, the validation records was only for patients with fractures and, as well, usually the electronic registers of fracture tends to be less records than actually occur. To minimize these potential biases we have verified all self-reported

fractures and not included in the study which did not fulfill both (self-reported and recorded). Therefore, this type of analysis tends to benefit the predicted fractures in the ratio ObsFx/ExpFx.

We are aware that the authors of the FRAX tool apply only the DXA value of the femoral neck because of the absence of improvement in the prediction of major fracture risk with the use of the lumbar spine T-score. This has been one of the main criticisms related to the FRAX tool.

As strengths of the study, 4 investigators were involved in the operating systems to verify the calculations of the values of FRAX and all hip fractures included in the analysis were contrasted. The FRIDEX study is a prospective population-based cohort study, being one of the first studies to follow Spanish women over a 10-year period to determine the incidence of fragility fractures.

#### Abbreviations

AUC: Area Under Curve; BMD: Bone Mineral Density; CRFs: Clinical risk factors; DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry; FN: Femoral neck; FRAX<sup>®</sup> and FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; FRIDEX: Fracture Risk Factors and Bone Mass Density by DXA cohort; ISCD: International Society for Clinical Densitometry; NAHNES: National Health and Nutrition Examination Survey; NOGG: National Osteoporosis Guideline Group; ObsFx/ExpFx: Observed fractures/Expected fractures ratio; QRF: Questionnaire of Risk Factors; RF: Risk Factor; RR: Relative Risk; ROC: Receiver Operating Characteristics; REGICOR: Registre Gironí del Cor [http://www.regicor.org]; TQ: Telephone Questionnaire 10-year follow up; WHO: World Health Organization.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Authors' contributions

RA is the principal investigator, project design and direction, preparation and review of the manuscript. GR coordination of field work, preparation and review of the manuscript. GE coordination and management of the cohort, review of the manuscript. AA coordination and analysis of the FRAX values, review of the manuscript. MI, NP, MZ, SG, PS, SS, VB, MR, MCG, FL-E, GL, JJA, GPL, JP-S and AP field work, calculation of the FRAX values and review of the manuscript. JCM statistical analysis and management of the database, review of the manuscript. EG, EC, YF, PT, DP-A and AD-P scientific support and methodological expert, review of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

#### Acknowledgements

This Project was funded by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III (Grant: PI09/90507) and by IDIAP Jordi Gol fellowship. We are grateful to all participants, both professionals (GPs and other specialist) and patients who gave their time and enabled this study to happen.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Badia del Vallès Health Centre, Catalan Health Institute. USR-MN-IDIAP Jordi Gol. c/ Bètica s/n, 08214, Barcelona, Badia del Vallès, Spain. <sup>3</sup>Doctorate Program, Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Sant Llätzer Health Centre, Sanitary Consortium of Terrassa. c/ de la Riba 62, 08221, Barcelona, Terrassa, Spain. <sup>5</sup>Nuclear Medicine Service, Vall d'Hebrón University Hospital. Psg Vall d'Hebrón 119-129, 08035, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Granollers Centre Health Centre, Catalan Health Institute. c/ Museu 19, 08400, Barcelona, Granollers, Spain. <sup>7</sup>Can Gibert del Plà-Girona-2 Health Centre, Catalan Health Institute. c/ Sant Sebastià 50, 17005, Girona, Spain. <sup>8</sup>Montcada i Reixach Health Centre, Catalan Health Institute. Psg de Jaume I s/n, 08110, Barcelona, Montcada i Reixac, Spain. <sup>9</sup>Emergency Department, Hospital de Sabadell, Sanitary Consortium of Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí s/n, 08208, Barcelona,

Sabadell, Spain. <sup>10</sup>Rheumatology Department, Hospital de Sabadell, Sanitary Consortium of Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí s/n, 08208, Barcelona, Sabadell, Spain. <sup>11</sup>Corbera de Llobregat Health Centre, Catalan Health Institute. c/ Buenos Aires, 9, 08757, Barcelona, Corbera de Llobregat, Spain. <sup>12</sup>Emergency Department, University Hospital of Bellvitge, Catalan Health Institute. University of Barcelona. c/ de la Feixa Llarga s/n, 08907, Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. <sup>13</sup>Primary Health Research Support Unit Metropolitana Nord, Catalan Health Institute-IDIAP Jordi Gol. Rambla 227, 08223, Barcelona, Sabadell, Spain. <sup>14</sup>Cabrils Health Centre, Catalan Health Institute. c/ Cal Batalló 3, 08348, Cabrils, Barcelona, Spain. <sup>15</sup>Bon Pastor Health Centre. Health Institute. c/ Mollerussa s/n, 08030, Barcelona, Spain. <sup>16</sup>Balaguer Health Centre, Catalan Health Institute. Universitat de Lleida. c/ Àngel Guimerà, 24 25600, Lleida, Balaguer, Spain. <sup>17</sup>Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford OX3 7LD, UK. <sup>18</sup>Taradell Health Centre, Catalan Health Institute, C. Passeig del Pujaló, 5, 08552, Barcelona, Taradell, Spain. <sup>19</sup>Sanllehy Health Centre. Catalan Health Institute. Av. Mare de Déu de Montserrat, 16-18, 08024, Barcelona, Spain. <sup>20</sup>Poble Sec 3B Health Centre, CAP Manso. Catalan Health Institute. c/ Manso, 19-27, 08015, Barcelona, Spain. <sup>21</sup>Universidade de José do Rosário Vellano. UNIFENAS, Belo Horizonte. Rua Libano - Bairro Itapoã 66, Belo Horizonte, 31710-030, Minas Gerais, Brasil. <sup>22</sup>Universitat Internacional de Catalunya (UIC), c/ Josep Trueta s/n 08195 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain. <sup>23</sup>Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques (IMIM)-Parc de Salut Mar, URFOA, Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. Psg Marítim 25, 08003, Barcelona, Spain.

Received: 1 September 2011 Accepted: 9 October 2012

Published: 22 October 2012

#### References

1. Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O'Dowd K: **Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures.** *Epidemiol Rev* 1985, **7**:178-208.
2. Johnell O, Kanis JA: **An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures.** *Osteoporos Int* 2006, **17**:1726-1733.
3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jonsson B: **Mortality after osteoporotic fractures.** *Osteoporos Int* 2004, **15**:38-42.
4. Huntjens KMB, Kosar S, van Gel TACM, Geusens PP, Willems P, Kessels A, Winkens B, Brink P, van Helden S: **Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture.** *Osteoporos Int* 2010, **21**:2075-2082.
5. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R, on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.** *Osteoporos Int* 2008, **19**:399-428.
6. Vázquez M: **Osteoporosis: la crisis de un paradigma.** *Med Clin (Barc)* 2010, **134**:206-207.
7. Adbertsson D, Mellström D, Petersson C, Thulesius H, Eggertsen R: **Hip and fragility fracture prediction by 4-item clinical risk score and mobile heel BMD: a women cohort study.** *BMC Musculoskelet Disord* 2010, **11**:55.
8. Ferrer A, Estrada MD, Borràs A, 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.** *Med Clin (Barc)* 2009, **132**:428-436.
9. Marshall D, Johnell O, Wedel H: **Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.** *BMJ* 1996, **312**:1254-1259.
10. González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Marín F: **Factores de riesgo de fractura osteoporótica en España.** *Med Clin (Barc)* 2008, **130**:517-519.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C: **Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores.** *BMJ* 2009, **339**:b4229. doi:10.1136/bmj.b4229.
12. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR: **Study of osteoporotic fractures research group. A comparison of prediction models for fractures in older women. Is more better?** *Arch Intern Med* 2009, **169**:2087-2094.
13. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): **Screening and Risk Assessment for Osteoporosis in Postmenopausal Women. Practice**



- Guidelines and recommendations from AHRQ.** Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). U.S. Department of Health & Human Service. 2011. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/738733>. Accessed 2/05/2011.
14. Gauthier A, Kanis JA, Martin M, Compston J, Borgström F, Cooper C, McCloskey E, on behalf of the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation: **Development and validation of a disease model for postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2010, **3**:771–780.
  15. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A: **A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis.** *Bone* 2004, **35**:1029–1037.
  16. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A: **Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis.** *Osteoporos Int* 2005, **16**:1330–1338.
  17. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A: **A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk.** *Bone* 2004, **35**:375–382.
  18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ III, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D: **A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk.** *J Bone Miner Res* 2004, **19**:893–899.
  19. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A: **Alcohol intake as a risk factor for fracture.** *Osteoporos Int* 2005, **16**:737–742.
  20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A: **Smoking and fracture risk: a meta-analysis.** *Osteoporos Int* 2005, **16**:155–162.
  21. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A: **Predictive value of BMD for hip and other fractures.** *J Bone Miner Res* 2005, **20**:1185–1194. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2007;**22**:774.
  22. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser EM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD, for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada: **2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary.** *CMAJ* 2010, **182**:1864–1873.
  23. Kanis JA, Johnell O, de Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK: **International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment.** *J Bone Miner Res* 2002, **17**:1237–1244.
  24. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV: **Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women.** *Osteoporos Int* 2007, **18**:1109–1117.
  25. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, Gamble GD, Reid IR: **Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women.** *J Bone Miner Res* 2011, **26**:420–427.
  26. World Health Organization: **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**, Technical Report Series. Geneva: WHO; 1994:843.
  27. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group: **Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level.** Technical Report. WHO Collaborating Centre. Sheffield. UK: University of Sheffield; 2007.
  28. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieger MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N: **The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women.** *Osteoporos Int* 2007, **18**:1033–1046.
  29. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, National Osteoporosis Guideline Group: **Case finding for the management of osteoporosis with FRAX™ assessment and intervention thresholds for the UK.** *Osteoporos Int* 2008, **19**:1395–1408. Erratum in: *Osteoporos Int* 2009;**20**:499–502.
  30. der Bergh v, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP: **Assessment of Individual Fracture Risk: FRAX and Beyond.** *Curr Osteoporos Rep* 2010, **8**:131–137.
  31. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA: **Manitoba Bone Density Program: spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physical-friendly FRAX enhancement.** *Osteoporos Int* 2011, **22**:839–847.
  32. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Dawson-Hughes B, Melton LJ III, McCloskey EV: **The effects of a FRAX™ revision for the USA.** *Osteoporos Int* 2010, **21**:35–40.
  33. 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.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**:1002–1009.
  34. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, Diez-Perez A: **Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort.** *Bone* 2012, **50**:373–377.
  35. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho MP, Solà S, Torán P, Iglesias M, Sabaté V, López-Expósito F, Ortiz S, Fernandez Y, Diez-Perez A: **Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain.** *BMC Musculoskeletal Disord* 2011, **12**:30.
  36. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Falch JA, Felsch B, Felsenberg D, Finn JD, Gennari C, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Naves-Diaz M, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, O'Neill TW: **Incidence of limb fracture across Europe: result from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS).** *Osteoporos Int* 2002, **13**:565–571.
  37. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD: **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**:2101–2107.
  38. Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo G, Casado E, Aguyé A, Díez-Pérez A, grupo de estudio FRIDEX: **Usefulness of FRAX™ tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population.** *Med Clin (Barc)* 2011, **136**:163–169.
  39. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Encabo G: **Precautions required on using the predictive thresholds of the FRAX™ tool to decide the need for an axial bone density scan in the Spanish population.** *Aten Primaria* 2012, **44**:183–184.
  40. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G: **Differences in the predictive values of the FRAX™ tool between the Spanish and United Kingdom population and considerations about the intervention threshold.** *Med Clin (Barc)* 2011, **137**:713–714.
  41. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G: **Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX™ entre población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención.** *Med Clin (Barc)* 2011, Article in press doi:10.1016/j.medcli.2011.03.021.
  42. Del Río L, Tebé C, Johansson H, Di Gregorio S, Estrada D, Espallargués M: **Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX™ en una cohorte española.** *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011, **3**:85–94.
  43. Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C: **What clinical guideline should we use for the management of osteoporosis?** *Med Clin (Barc)* 2011, **136**:293–294.
  44. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Seibaldt RJ, Petrie A, Tenenhouse A, Stephenson GF, Papaioannou A, Guyatt GH, Goldsmith CH: **The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women.** *BMC Musculoskeletal Disord* 2002, **3**:11.
  45. Baena-Díez JM, Grau M, Sánchez-Pérez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernández-Ibáñez MR: **The REGICOR-calibrated function provides a better classification of high-risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications.** *Rev Esp Cardiol* 2009, **62**:1134–1140.
  46. Gil-Guillén V, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellán-Alemán J, Llisterri-Caro JL, Orozco-Beltrán D, Grupo de investigación del estudio Mediterránea: **Evaluation of cardiovascular risk in the cross-sectional phase of the Mediterranean Study.** *Rev Clin Esp* 2009, **209**:211–220.

doi:10.1186/1471-2474-13-204

**Cite this article as:** Azagra et al.: FRAX™ tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012 **13**:204.

### **C3. TERCER ARTICLE**

Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G. *Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX® entre la población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención.* Med Clin (Barc). 2011;137:713–714.

Guillermo Burillo-Putze<sup>a,\*</sup>, Alberto Domínguez-Rodríguez<sup>b</sup>,  
Pedro Abreu-González<sup>c</sup> y Santiago Nogué Xarau<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Área de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

<sup>c</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España

<sup>d</sup>Unidad de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gburillo@telefonica.net](mailto:gburillo@telefonica.net) (G. Burillo-Putze).

doi:10.1016/j.medcli.2011.03.019

## Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX™ entre población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención

*Differences in the predictive values of the FRAX™ tool between the Spanish and United Kingdom population and considerations about the intervention threshold*

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo de Naranjo et al<sup>1</sup> sobre la aplicación de las guías de prevención secundaria de fractura osteoporótica y el índice FRAX™ en una cohorte de 380 pacientes (331 mujeres y 49 varones). Los integrantes de esta cohorte con fractura por fragilidad fueron atendidos en el hospital por las fracturas y posteriormente se les determinó la densidad mineral ósea (DXA). Los autores aplican diferentes guías de prevención de fractura osteoporótica (NOF, NICE, NGC y NOGG)<sup>1</sup>. Finalmente, los autores indican tratamiento farmacológico al 84% de los casos y realizan una comparación entre el porcentaje de casos a tratar que hubieran recomendado las diferentes guías. Por brevedad de espacio centraremos nuestros comentarios al artículo en la interpretación de los consejos que realiza la National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)<sup>2,3</sup>. Esta guía está propuesta para hombres y mujeres  $\geq 50$  años del Reino Unido (RU) y respecto a la prevención secundaria afirman: «una mujer con fractura por fragilidad previa debe ser considerada para tratamiento sin la necesidad de nuevos asesoramientos de riesgo, aunque la medida de la densidad mineral ósea (DMO) puede ser apropiada, particularmente en mujeres jóvenes posmenopáusicas». Aunque en la tabla de resultados se observa que indican tratamiento en todas las mujeres, Naranjo et al<sup>1</sup> afirman en su artículo que la NOGG aconseja tratar a todas las mujeres y varones si el FRAX™ para cadera  $\geq 3\%$  cuando, como ya se ha comentado, en prevención secundaria la NOGG aconseja directamente tratamiento y sólo aconseja valoración del riesgo utilizando el índice FRAX™ en prevención primaria y en personas sin tratamiento farmacológico activo para el hueso<sup>2,3</sup>. Por otro lado, Naranjo et al<sup>1</sup> también afirman «el umbral para riesgo de fractura que parece coste-efectivo para intervención terapéutica en países anglosajones está en torno al 3% para fractura de cadera y en torno al 7% para fractura principal».

Nuestro grupo de investigación (GROIMAP) ha publicado recientemente el protocolo del estudio prospectivo de seguimiento a 10 años en una cohorte de mujeres españolas (cohorte FRIDEX)<sup>4</sup> y también los resultados sobre la capacidad del índice FRAX™ para predecir osteoporosis densitométrica<sup>5</sup> en 1.610 mujeres recientes de la cohorte. En los análisis sobre el seguimiento de las primeras 771 mujeres sin tratamiento basal con fármacos con actividad para el hueso –active bone drugs– que han completado 10 años de seguimiento (edad:  $56,8 \pm 8$ , fractura principal 10,1% y cadera 2,2%), tanto la osteoporosis en la DMO basal (25,6 vs. 7,6%) como FRAX™ sin T-score del cuello femoral (CF) de la DMO (5,7 vs. 3,2%) o FRAX™ con T-score CF (7,3 vs. 3,5%) presentan diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre las mujeres fracturadas y no fracturadas. El área bajo la curva (AUC) ROC para DMO y FRAX™ sin/con DMO para fractura principal –major fracture– fue de 0,674, 0,683 y 0,696 y para cadera –hip fracture– de 0,821, 0,886 y 0,850, respectivamente. Aparentemente la capacidad predictiva para fractura de FRAX™ según el AUC se mostró alta, especialmente para cadera. No obstante, la suma de casos de fracturas principales esperados (35) escasamente alcanzó el 45% de los casos de fractura observados (78). Por otro lado, también nos planteamos utilizar los criterios de la NOGG para aplicarlos en nuestro país al ser uno de los pocos umbrales de intervención publicados. Para conocer si existían diferencias analizamos los 771 casos de mujeres españolas de la cohorte FRIDEX seguidas durante 10 años también en la página para población del RU de la web oficial del FRAX™. Los resultados (tabla 1) muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en todos los supuestos, siendo unas 2,2 veces mayor la probabilidad de Fx cuando esta se calcula en la página para el RU en el caso de las Fx principales y 1,6 veces superior para la Fx de cadera.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que cuando utilizamos la herramienta FRAX™ para valorar el riesgo de fractura osteoporótica en población española, al menos de momento, no deberíamos utilizar los mismos umbrales selectivos que en otros países como el RU para decidir una intervención y, de acuerdo a lo que se sugiere en el editorial del mismo número<sup>6</sup>, si queremos utilizar la herramienta FRAX™ para analizar el riesgo de fractura, debemos esperar a tener los umbrales de intervención ajustados a nuestra población y probablemente también aumentar la atención de mujeres de mayor edad para valorar el riesgo de fractura por fragilidad<sup>7</sup>.

**Tabla 1**

Probabilidad de riesgo de fractura por fragilidad a 10 años en mujeres españolas calculados en la página de España de la web de FRAX® (versión 3.2) y la simulación en la página para el Reino Unido

	FRAX® en web SP (DS)	FRAX® en web RU (DS)	Ratio de medias	p-valor	IC (RU-SP)
<i>Fractura principal</i>					
Sin DMO	3,46 (3,14)	7,59 (5,39)	2,19	< 0,001	(3,88, 4,37)
T-score CF	3,88 (3,98)	8,39 (6,20)	2,16	< 0,001	(4,23, 4,78)
<i>Fractura cadera</i>					
Sin DMO	0,78 (1,74)	1,26 (2,30)	1,62	< 0,001	(0,39, 0,56)
T-score CF	0,94 (2,64)	1,46 (2,97)	1,55	< 0,001	(0,40, 0,63)

CF: cuello femoral; DMO: densidad mineral ósea; DS: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; RU: Reino Unido; SP: España.

## Bibliografía

1. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Rodríguez-Lozano C. Aplicación de las guías de prevención secundaria de fractura osteoporótica y del índice FRAX en una cohorte de pacientes con fractura por fragilidad. *Med Clin (Barc)*. 2010;136:290-2.
2. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009;62:105-8.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX<sup>®</sup>—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:1395-408.
4. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX<sup>™</sup> tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:30.
5. Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo G, Casado E, Aguyé A, Díez-Pérez A, et al. representación del grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX<sup>™</sup> en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:613-9.
6. Roig D, Gómez C. ¿Qué guía clínica debemos utilizar para el tratamiento de la osteoporosis? *Med Clin (Barc)*. 2010;136:293-4.
7. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, López A, Isasi C, Landa J, Nishishinya B. Guía de práctica clínica sobre menopausia: evaluación del riesgo de fractura y cribado de la osteoporosis (parte 2). *Aten Primaria*. 2005;36:9-15.

Rafael Azagra<sup>a,b,c,\*</sup>, Genís Roca<sup>a,d</sup>, Marta Zwart<sup>a,e</sup> y Gloria Encabo<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Equipo de Atención Primaria Badia del Vallès (SAP Cerdanyola-ICS), Barcelona, España

<sup>c</sup>USR Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, Barcelona, España

<sup>d</sup>Equipo de Atención Primaria Sant Llätzer, Consorci Hospitalari de Terrassa, Barcelona, España

<sup>e</sup>Equipo de Atención Primaria Girona-2 (ICS), Girona, España

<sup>f</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

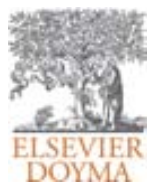
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Rafael.Azagra@uab.cat](mailto:Rafael.Azagra@uab.cat) (R. Azagra).

doi:10.1016/j.medcli.2011.03.021

#### **C4. QUART ARTICLE**

Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado, E, Encabo G, Zwart M, et al. ***Umbrales de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española.*** Med Clin (Barc). 2014. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

## Umbral de FRAX<sup>®</sup> para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española

Rafael Azagra<sup>a,b,c,\*</sup>, Genís Roca<sup>a,d</sup>, Juan Carlos Martín-Sánchez<sup>e</sup>, Enrique Casado<sup>f</sup>, Gloria Encabo<sup>g</sup>, Marta Zwart<sup>a,h</sup>, Amada Aguyé<sup>i</sup> y Adolf Díez-Pérez<sup>a,j,k</sup>, en representación del grupo de investigación GROIMAP

<sup>a</sup> Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Medicina de Familia, CAP Badia del Vallés, Institut Català de la Salut (ICS), USR MN-IDIAP Jordi Gol, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

<sup>d</sup> Medicina de Familia, CAP Sant Llútz, Corporació Sanitària de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>e</sup> Bioestadística, Departamento de Ciencias Básicas, Universitat Internacional de Catalunya, Campus Sant Cugat, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

<sup>f</sup> Reumatología, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>g</sup> Medicina Nuclear, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, España

<sup>h</sup> Medicina de Familia, CAP Girona-2, Institut Català de la Salut (ICS)-USR Girona, IDIAP Jordi Gol, Girona, España

<sup>i</sup> Medicina de Familia, CAP Granollers Centre, Institut Català de la Salut (ICS), Granollers, Barcelona, España

<sup>j</sup> Departamento de Medicina Interna, URFOA, IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>k</sup> Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de julio de 2013

Aceptado el 7 de noviembre de 2013

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Osteoporosis

Fractura osteoporótica

FRAX<sup>®</sup>

Absorciometría dual de rayos X

Coste-efectividad

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Detectar los umbrales de la herramienta FRAX<sup>®</sup> que determinen los grupos de riesgo alto/bajo de fractura osteoporótica en la población femenina española y su valoración coste-efectiva.

**Pacientes y métodos:** Estudio de cohortes. Ochocientas dieciséis mujeres de 40-90 años de la cohorte FRIDEX con densitometría basal, factores de riesgo de fractura y sin tratamiento para la osteoporosis en los 10 años de seguimiento. Se estratificaron en 3 grupos/niveles de riesgo de fractura principal (bajo < 10%, intermedio 10-20% y alto > 20%) según la incidencia real de fractura, y se buscaron los puntos de corte equivalentes de FRAX<sup>®</sup> basal.

**Resultados:** Los umbrales de FRAX<sup>®</sup> basal para fractura principal fueron: riesgo bajo < 5; intermedio ≥ 5 y < 7,5 y alto ≥ 7,5. La incidencia real de fractura con estos valores fue: riesgo bajo (3,6%; IC 95% 2,2-5,9); intermedio (13,7%; IC 95% 7,1-24,2), y alto (21,4%; IC 95% 12,9-33,2). La opción más coste-efectiva fue realizar una *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA, «absorciometría dual de rayos X») para FRAX<sup>®</sup> ≥ 5 (riesgo intermedio y alto) para reclasificar los casos mediante FRAX<sup>®</sup> con DXA en riesgo alto/bajo. Así se seleccionarían 17,5% de las mujeres para DXA y 10% para tratamiento. Con estos umbrales calibrados de FRAX<sup>®</sup>, comparados con la estrategia tradicional basada en la DXA, se mejoran los parámetros predictivos y se reducen las DXA (82,5%), los tratamientos (35,4%) y el coste global (28,7%) para detectar al mismo número de mujeres que tuvieron fracturas.

**Conclusiones:** La utilización de los umbrales de FRAX<sup>®</sup> identificados como alto/bajo riesgo de fractura osteoporótica en la presente calibración (modelo FRIDEX) mejorarían los parámetros predictivos en mujeres españolas y de una forma más coste-efectiva que el modelo tradicional basado en el T-score ≤ -2,5 de la DXA.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.azagra@uab.cat (R. Azagra).



**FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population**

## A B S T R A C T

**Keywords:**

Osteoporosis  
Osteoporotic fracture  
FRAX®  
Dual-energy X-ray absorptiometry  
Cost-effectiveness

**Background and objective:** To detect FRAX® threshold levels that identify groups of the population that are at high/low risk of osteoporotic fracture in the Spanish female population using a cost-effective assessment.

**Patients and methods:** This is a cohort study. Eight hundred and sixteen women 40-90 years old selected from the FRIDEX cohort with densitometry and risk factors for fracture at baseline who received no treatment for osteoporosis during the 10 year follow-up period and were stratified into 3 groups/levels of fracture risk (low < 10%, 10-20% intermediate and high > 20%) according to the real fracture incidence.

**Results:** The thresholds of FRAX® baseline for major osteoporotic fracture were: low risk < 5; intermediate ≥ 5 to < 7.5 and high ≥ 7.5. The incidence of fracture with these values was: low risk (3.6%; 95% CI 2.2-5.9), intermediate risk (13.7%; 95% CI 7.1-24.2) and high risk (21.4%; 95% CI 12.9-33.2). The most cost-effective option was to refer to dual energy X-ray absorptiometry (DXA-scan) for FRAX® ≥ 5 (Intermediate and high risk) to reclassify by FRAX® with DXA-scan at high/low risk. These thresholds select 17.5% of women for DXA-scan and 10% for treatment. With these thresholds of FRAX®, compared with the strategy of opportunistic case finding isolated risk factors, would improve the predictive parameters and reduce 82.5% the DXA-scan, 35.4% osteoporosis prescriptions and 28.7% cost to detect the same number of women who suffer fractures.

**Conclusions:** The use of FRAX® thresholds identified as high/low risk of osteoporotic fracture in this calibration (FRIDEX model) improve predictive parameters in Spanish women and in a more cost-effective than the traditional model based on the T-score ≤ -2.5 of DXA scan.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La osteoporosis es un problema de salud pública de especial magnitud, que condiciona un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad en cualquier localización, y en especial en vertebras, fémur proximal, hombro y muñeca<sup>1</sup>. En general, las fracturas por fragilidad comportan un riesgo de complicaciones, discapacidades y en algún caso también un incremento de la mortalidad<sup>2</sup>. Un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1994<sup>3</sup> unos criterios basados en la medida de la densidad mineral ósea (DMO) mediante la *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA, «absorciometría dual de rayos X») para definir la osteoporosis, y desde su publicación los clínicos los han integrado en la práctica diaria en el abordaje de la osteoporosis y en la prevención de las fracturas por fragilidad<sup>4,5</sup>. Además de la DMO, se han identificado diversos factores de riesgo clínico como favorecedores de la fractura por fragilidad<sup>5</sup>. Entre ellos, destacan la edad avanzada y las fracturas previas, pero también hay otros que han demostrado su asociación con la fractura por fragilidad en estudios amplios y/o en metaanálisis y que se han recogido en diferentes escalas<sup>5-8</sup>. En esta línea, la OMS, a través de un equipo de expertos de la Universidad de Sheffield, publicó la herramienta *Fracture Risk Assessment Tool*® (FRAX®)<sup>9</sup>. Se trata de un algoritmo que, mediante una aplicación *online*, permite calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica a 10 años para población masculina y femenina<sup>9</sup>.

La herramienta incluye 10 factores de riesgo clínicos determinados, siendo opcional incluir el valor del índice T (T-score) del cuello femoral obtenido mediante la DXA. Esta medida de riesgo se expresa en valores absolutos (tantos por cien) para fractura principal o frecuente (*major osteoporotic*), que incluye las del fémur proximal, de vértebra clínica, de húmero proximal y de antebrazo distal o muñeca. También expresa de una forma individualizada el riesgo absoluto de fractura del fémur proximal (*hip fracture*). Esta herramienta está disponible en su versión 3.8 para 47 países de los 5 continentes, en 20 idiomas. En la web ya se advierte que cada país debe determinar cuáles son los niveles de riesgo alto de fractura susceptibles de intervención desde una perspectiva coste-efectiva y en función de la población y de sus recursos ([http://](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=sp)

[www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=sp](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=sp)). La herramienta FRAX® ha sido evaluada en numerosos países, y en algunos de ellos también ha sido calibrada con ajustes<sup>10-12</sup>. El *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) publicó el primer estudio de coste-efectividad de la herramienta FRAX® para la población del Reino Unido basado en factores de riesgo clínicos<sup>13</sup>. En esta publicación se definían los valores de FRAX® considerados de riesgo intermedio de fractura principal para los que se aconsejaba realizar una DXA, y los de riesgo alto para los que se aconsejaba realizar tratamiento farmacológico con unos determinados criterios coste-efectivos en la prevención primaria de fracturas por fragilidad<sup>13</sup>. Más recientemente, otros países han publicado los umbrales de FRAX® que se ajustan a sus características de riesgo, especialmente de fractura de cadera<sup>14,15</sup>. Estos países cuentan con unas realidades, tanto en la incidencia de fractura por fragilidad como en la distribución de los recursos sanitarios, que los diferencian de los países del sur de Europa<sup>16</sup>. Para población española se han publicado diversos estudios donde se analiza la capacidad discriminativa y predictiva de la herramienta FRAX®, especialmente en 3 cohortes de mujeres españolas<sup>17-19</sup>. Estos estudios coinciden en que la herramienta FRAX® tiene una moderada capacidad discriminativa para identificar a las mujeres españolas con riesgo alto de sufrir una fractura principal. Aunque los análisis son globales, estos trabajos coinciden en que las evaluaciones de la capacidad predictiva necesitan de ajustes o calibraciones para predecir mejor el riesgo individual a 10 años<sup>17-19</sup>. Sí que se ha podido demostrar, tanto en población española como en otras poblaciones, que FRAX® tiene una buena capacidad para detectar a las mujeres que presentarán una osteoporosis densitométrica<sup>20,21</sup>. Por tanto, quedan por establecer los valores de FRAX® que permitan identificar a la población española de bajo o alto riesgo de sufrir fractura en los próximos 10 años<sup>22,23</sup>. La práctica habitual en España, que llamaremos modelo tradicional, se basa en seleccionar a las personas a las que se les solicita la DXA mediante criterios clínicos y factores de riesgo aislados, especialmente en prevención primaria<sup>24</sup>.

El objetivo principal del presente trabajo es identificar los puntos de corte de FRAX® (modelo calibrado de FRAX®) que permitan identificar a los grupos de mujeres con bajo y alto riesgo

de sufrir fractura por fragilidad en 10 años con una valoración coste-efectiva, y comparar este modelo con la práctica clínica habitual actual.

### Pacientes y métodos

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo realizado en la cohorte Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X (FRIDEX) formada por mujeres españolas.

#### Población de estudio

Las características de la cohorte FRIDEX ya han sido descritas recientemente<sup>25</sup>. Brevemente: se trata de una cohorte dinámica de mujeres españolas de edades  $\geq 40$  y  $\leq 90$  años, derivadas para realizar una DXA a criterio del médico responsable y que dieron su consentimiento para participar, de acuerdo con las normas aceptadas por el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia. En este estudio se excluyeron casos por errores de registro para contacto, no responder a 3 intentos de llamada, rechazar participación, fallecidas, padecer cáncer o estar tomando medicamentos para la osteoporosis en el momento basal, excepto suplementos (fig. 1). Cumplieron criterios 1.308 mujeres. De estas, se excluyeron 492 que habían seguido tratamiento para la osteoporosis al menos 6 meses durante los 10 años del estudio, sin considerarse como tales los suplementos de calcio y/o vitamina D.

Mediante cuestionario estructurado inicial y final se recogieron las variables clínicas basales continuas: edad, índice de masa corporal (IMC); las variables dicotómicas (sí/no): fractura previa, fractura de cadera en los padres, tabaquismo activo, toma de glucocorticoides, ingesta excesiva de alcohol, artritis reumatoide y presencia de osteoporosis secundaria según los criterios de FRAX<sup>®</sup>.

#### Determinación de la masa ósea

Se determinó mediante DXA central en un solo densitómetro modelo GE Lunar Prodigy Advance<sup>™</sup> con la versión software 11.4 con calibraciones diarias. Las regiones analizadas, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (<http://www.iscd.org/official-positions/>), fueron en

columna lumbar el total de L1-L4 y en el fémur el valor total de fémur proximal y del cuello femoral. Los resultados se categorizaron como osteoporosis, osteopenia o normal, según los criterios de la OMS de 1994<sup>3</sup>.

Para todos los análisis solo se incluyeron las fracturas incidentes que pudieron ser contrastadas en los registros o informes clínicos correspondientes. Para los análisis de valoración del FRAX<sup>®</sup> solo se tuvieron en cuenta las fracturas consideradas como principales o importantes (*major osteoporotic*) según la herramienta FRAX<sup>®</sup> (cadera, vertebral clínica, húmero proximal y antebrazo distal).

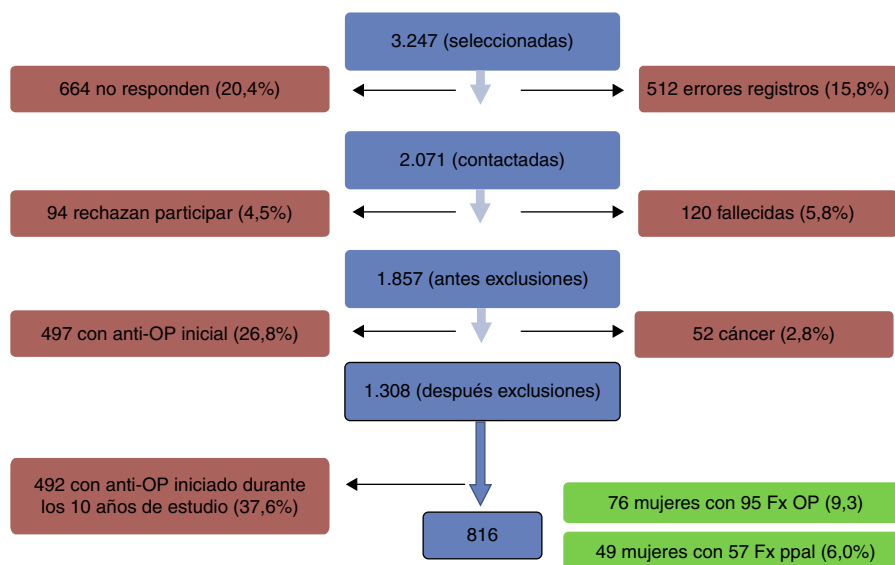
El cálculo del riesgo de fractura principal con FRAX<sup>®</sup> de las participantes se realizó a través de la página web oficial para población española utilizando los datos de la entrevista basal. Para calcular el FRAX<sup>®</sup> con DMO se introdujo el valor de la T-score del cuello femoral de la DXA basal. Los cálculos se realizaron de forma independiente y en paralelo por 2 investigadores, con revisión posterior por otros 2.

#### Pruebas de fiabilidad diagnóstica

La capacidad discriminativa de la herramienta FRAX<sup>®</sup> para fractura principal a 10 años (con y sin la DMO) se determinó mediante el análisis del *area under the curve* (AUC, «área bajo la curva») *receiver operating characteristic* (ROC, «característica operativa del receptor»). La capacidad predictiva de la herramienta FRAX<sup>®</sup> se analizó mediante la ratio entre las fracturas observadas (FxObs) en los 10 años de seguimiento de la cohorte FRIDEX y las fracturas esperadas (FxEsp) según la herramienta FRAX<sup>®</sup>, siendo la fórmula: [FxObs / suma de la probabilidad individual de fractura que asignó FRAX<sup>®</sup> a las mujeres de la cohorte / 100].

#### Detección de los mejores valores umbrales de FRAX<sup>®</sup> para la calibración

El proceso para determinar los mejores puntos de corte se realizó en varias fases. En una primera fase se analizó la incidencia acumulada de fractura por fragilidad de la cohorte de 816 mujeres que no recibieron tratamiento farmacológico durante los 10 años. Se observaron los casos con fracturas principales (*major osteoporotic*) y se realizó el análisis descriptivo de los diferentes factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX<sup>®</sup>, con el factor añadido de



**Figura 1.** Flujo de selección de la cohorte de mujeres españolas que no recibieron tratamiento durante los 10 años de seguimiento. anti-OP: tratamientos con medicamentos para la osteoporosis no suplementados con calcio/vitamina D; Fx OP: fractura osteoporótica; Fx ppal: fractura principal (*major osteoporotic* en FRAX<sup>®</sup>).



las caídas en el año anterior y sus diferencias entre las mujeres que sufrieron fractura y las que no. Seguidamente se analizó la capacidad discriminativa de FRAX<sup>®</sup> mediante el AUC de ROC. Para finalizar esta fase, se analizó la capacidad predictiva de FRAX<sup>®</sup> mediante la ratio entre el número de mujeres que sufrieron fracturas (FxObs) en la cohorte y el número de mujeres que FRAX<sup>®</sup> calculó que podrían sufrir fractura (FxEsp).

En una segunda fase, estas 816 mujeres se estratificaron en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) siguiendo el criterio utilizado en la cohorte canadiense CaMos<sup>26</sup>, que considera como riesgo bajo el riesgo absoluto de fractura menor del 10% a los 10 años, riesgo alto si es mayor del 20%, y riesgo intermedio entre 10 y 20%. En una tercera fase se observó cuáles eran los valores que equivalían a los 2 puntos límite entre los 3 grupos. Es decir, el punto umbral por debajo del cual determinó el grupo de mujeres con menos del 10% de fractura por fragilidad en los 10 años y el punto umbral que determinó el grupo de mujeres con alguna fractura en más del 20% de los casos. Entre ambos quedó delimitado el grupo de riesgo intermedio. Finalmente, con los puntos de corte de FRAX<sup>®</sup> detectados, se calcularon las frecuencias de fractura para cada grupo de riesgo, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

#### Cálculo de coste-eficacia

Para el análisis coste-efectivo y el de la precisión diagnóstica se asumieron los consejos de la guía europea para el tratamiento de la osteoporosis<sup>9</sup>. Esta propone indicar estilos de vida saludables cuando el riesgo es bajo, cuando el riesgo es intermedio, solicitar una DXA para reevaluar el riesgo en bajo o alto con FRAX<sup>®</sup> y DMO, y, finalmente, indicar el tratamiento farmacológico en casos de riesgo alto. No obstante, en el presente estudio también se incluyó la variante de solicitar la DXA en los casos de riesgo alto de fractura y reevaluar el riesgo, dado que se disponía de los resultados de la DXA de todos los casos. Así, para los casos de riesgo bajo de fractura se imputó el coste de las fracturas reales sufridas en el grupo durante el seguimiento. Para los casos del grupo de riesgo intermedio se asignó realizar una DXA y se consideraron de riesgo alto los casos con osteoporosis en la DXA y/o que superasen el punto umbral de FRAX<sup>®</sup> con DMO para riesgo alto. A este grupo se le imputó el coste de la DXA, el coste de los tratamientos farmacológicos y el coste de las fracturas reales sufridas, descontadas las que potencialmente se evitarían con los tratamientos farmacológicos (se asumió una reducción media del 50% de casos con fractura a los 10 años). Para los casos del grupo de riesgo alto de fractura, se analizaron 2 opciones: la opción de realizar tratamiento a todos los casos sin DXA y la opción de realizar la DXA y reevaluar como en los casos de riesgo intermedio. En la primera opción se les imputó el coste de los tratamientos farmacológicos y el coste de las fracturas reales sufridas, descontadas las que se evitarían con los tratamientos farmacológicos (50%), y en la segunda opción se añadió el coste de la DXA.

El valor de los costes directos e indirectos imputados se ha tomado de los publicados en España<sup>27</sup> y fueron por unidad: DXA 59 €, fractura de cadera 15.536 €, fractura vertebral 8.876 €, fractura de antebrazo 2.064 € y fractura de húmero 3.034 €. Para la fractura de húmero se ha extrapolado de otra publicación oficial (DOG 6079, disponible en: [http://www.municat.gencat.cat/upload/normativa/acord\\_gov\\_14\\_2012.pdf](http://www.municat.gencat.cat/upload/normativa/acord_gov_14_2012.pdf)). Para calcular el coste medio de un año de tratamiento se han utilizado los datos de la misma publicación del ISCIII-MS<sup>27</sup> basado en los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en España durante el año 2010, sin tener en cuenta los suplementos de calcio y/o vitamina D. El coste medio, en función del perfil de consumo de medicamentos para la osteoporosis en España es de 427 €/año en el año 2010. Para ambos modelos se ha imputado

**Tabla 1**  
Perfil de la cohorte FRIDEX con 816 mujeres seguidas durante 10 años

Mujeres de la cohorte FRIDEX sin tratamiento para la osteoporosis	
Mujeres, n (%)	816 (100)
Edad en años, media (DE)	56,8 (8,24)
> 65 años, n (%)	147 (18,0)
Peso en kg (DE)	68,4 (11,8)
Altura en cm, media (DE)	155,4 (5,95)
IMC en kg/cm <sup>2</sup> , media (DE)	28,4 (4,80)
Fumadora activa, n (%)	102 (12,5)
Consumo de alcohol de riesgo, n (%)	6 (0,74)
Fracturas previas, n (%)	166 (20,3)
Fractura de cadera padres, n (%)	114 (14,0)
Glucocorticoides, n (%)	38 (4,66)
Artritis reumatoide, n (%)	11 (1,35)
Caídas en el año anterior, n (%)	199 (24,4)
Osteoporosis en la DXA (CF, TF o L1-L4), n (%)	127 (15,6)
Prescripciones: calcio y/o vitamina D, n (%)	303 (37,1)
Prescripciones de medicamentos con actividad ósea, n (%)	0 (0)

CF: cuello femoral; DE: desviación estándar; DXA: *dual energy X-ray absorptiometry* («absorciometría dual de rayos X»); FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X; IMC: índice de masa corporal; TF: total fémur; L1-L4: total columna lumbar.

el coste de 10 años de tratamiento (4.272 €). También se realizó el análisis coste-efectivo y de precisión diagnóstica de la práctica habitual en nuestro medio (modelo tradicional). El modelo tradicional se basa en solicitar una DXA por sospecha de DMO baja o factores de riesgo (en esta cohorte todos los casos tienen una DXA realizada) e indicar tratamiento farmacológico a los casos con una T-score  $\leq -2,5$  desviaciones estándar<sup>20</sup>, siguiendo los criterios de la OMS<sup>3</sup>. En el cálculo de costes, a estos casos se les imputó el coste de la DXA, el coste de los tratamientos farmacológicos que se indicarían en caso de presentar osteoporosis en la DXA y el coste de las fracturas reales ocurridas, descontando las potencialmente evitadas por el tratamiento (50%). Para el análisis de la precisión diagnóstica se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de los 2 modelos.

#### Análisis estadístico

Las características de la población se describen con estadística descriptiva univariante. La comparación estadística de las variables analizadas entre casos que sufrieron o no fractura se realizó con la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas y con la prueba t de Student para las variables cuantitativas. En caso de diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) se calcula el IC 95%. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un IC 95% y con el uso de la versión 17 del paquete estadístico SPSS<sup>®</sup> (*Statistical Package for the Social Sciences* 2008, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Este trabajo se ajusta a las directrices de la iniciativa STROBE para estudios epidemiológicos (<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-publications>).

#### Resultados

En la **tabla 1** se observa el perfil de la cohorte de 816 mujeres, con una media de edad de  $56,8 \pm 8,2$  años; el 15,6% presentaban una osteoporosis en alguno de los 3 puntos definidos de la DXA. En los 10 años de seguimiento, 76 mujeres (9,3%) presentaron alguna fractura osteoporótica y 49 (6%) sufrieron alguna fractura principal (15 de cadera, 4 de vértebra, 13 de húmero proximal y 17 de antebrazo). En 8 casos (16%) sufrieron más de una fractura, pero estas no se consideraron para los diferentes análisis.

Entre los factores de riesgo (**tabla 2**), la edad, tener fracturas previas, haber sufrido caídas en el año anterior y tener un diagnóstico de osteoporosis en la DXA basal resultaron significativos. La

**Tabla 2**

Factores de riesgo en los grupos de mujeres con fractura y sin fractura en la cohorte FRIDEX sin tratamiento en los 10 años

	Mujeres con fractura (n=49)	Mujeres sin fractura (n=767)	p	IC 95%
Edad en años, media (DE)	62,6 (9,7)	56,5 (8,0)	<0,001	3,3-9,0
IMC en kg/cm <sup>2</sup> , media (DE)	27,9 (4,5)	28,4 (4,8)	0,437	ns
IMC < 20 kg/cm <sup>2</sup> , %	2,04	2,4	0,682	ns
Fractura previa, %	49,0	18,5	<0,001	15,7-45,4
Fractura de cadera padres, %	18,4	13,7	0,360	ns
Fumador activo, %	12,2	12,5	0,956	ns
Alcohol ≥ 3 u/día, %	2,01	0,7	0,311	ns
Glucocorticoides, %	2,0	4,8	0,722	ns
Artritis reumatoide, %	4,1	1,2	0,137	ns
Caídas en el año anterior, %	38,8	23,5	0,016	1,4-30,6
DMO con osteoporosis, %	60,0	14,7	<0,001	30,1-59,2
DMO normal, %	6,7	32,8	<0,001	14,7-32,3

DMO: densidad mineral ósea; FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; u: unidades.

capacidad discriminativa de FRAX<sup>®</sup> analizada mediante la curva ROC para la asociación entre la medición de riesgo y la fractura presentó un AUC de 0,736 (IC 95% 0,657-0,815) para FRAX<sup>®</sup> sin DMO y 0,733 (IC 95% 0,652-0,814) para FRAX<sup>®</sup> con DMO del cuello femoral. La DXA con valores de osteoporosis tenía una AUC de 0,697 (IC 95% 0,614-0,780).

La capacidad predictiva analizada mediante la ratio entre FxObs y FxEsp por la herramienta FRAX<sup>®</sup> para fractura principal (FxObs/FxEsp) fue de 1,72 (IC 95% 1,27-2,27) para FRAX<sup>®</sup> sin DMO y de 1,61 (IC 95% 1,19-2,12) para FRAX<sup>®</sup> con la DMO del cuello femoral.

Los valores que definieron los grupos de riesgo fueron: < 5% para riesgo bajo, ≥ 7,5% para riesgo alto y entre ambos, los que definen al riesgo intermedio (tabla 3 y fig. 2).

Los resultados de exactitud predictiva de la cohorte con los puntos de corte de FRAX<sup>®</sup> para identificar los grupos de riesgo muestran: sensibilidad 40,8%, especificidad 92,3%, VPP 25,3% y VPN 96%. Para el modelo tradicional muestran: 40,8, 86, 15,7 y 95,8%, respectivamente.

El análisis coste-efectivo de la propuesta de la calibración de FRAX<sup>®</sup> para identificar los umbrales de riesgo comparado con el del método tradicional se observa en la tabla 4. Con los puntos de corte de FRAX<sup>®</sup> se solicitarían 143 DXA y se indicarían 82 tratamientos farmacológicos a 20 mujeres con fractura. A su vez, dejaría de tratar a 29 mujeres. Con el modelo tradicional se solicitarían 816 DXA y se indicarían 127 tratamientos farmacológicos a 20 mujeres con fractura. A su vez, dejaría de tratar a 29 mujeres. El coste económico de utilizar FRAX<sup>®</sup> con los puntos de corte sería de 601.852 €, incluidas las DXA, los tratamientos farmacológicos y el coste de las fracturas no evitadas. En el caso de aplicar el modelo tradicional sería de 843.081 €. Con los puntos de corte se seleccionan para DXA los casos de riesgo intermedio y alto (143/816; 17,5%) de la cohorte (tabla 4). Una vez realizada la reevaluación mediante DXA a los casos de riesgo intermedio y alto se seleccionan para tratamiento 82/816 (10%) de la cohorte, es decir, 82/143 (57,3%) de las mujeres a las que se solicitó la DXA a partir de los valores umbrales de FRAX<sup>®</sup> detectados.

## Discusión

En el presente estudio hemos visto que no todos los factores de riesgo incluidos en el FRAX<sup>®</sup> han resultado significativos. Los que muestran significación son la edad, la fractura previa y tener osteoporosis en la DXA basal. No presentan diferencias significativas el consumo excesivo de alcohol, los glucocorticoides, la artritis reumatoide, el IMC bajo ni la fractura de cadera en los padres. Los 3 primeros están considerados en FRAX<sup>®</sup> como factores de riesgo débiles, y el IMC bajo, como un factor de riesgo fuerte<sup>13</sup>, y podría justificarse su no significación por su escasa

representatividad en la cohorte. El antecedente de fractura en alguno de los padres no se muestra significativo, a pesar de estar bien representado en la cohorte y de ser uno de los factores de riesgo fuertes en FRAX<sup>®</sup>. Haber sufrido más de una caída en el año anterior también se muestra significativo, aunque las caídas no están incluidas en la herramienta FRAX<sup>®</sup>, pero sí en otras escalas de riesgo<sup>7,8</sup>.

La capacidad discriminativa ha sido mejor para FRAX<sup>®</sup> que para el modelo tradicional basado en la DXA, aunque en ambos modelos es moderada. Esta mejora ya se ha observado previamente tanto en población española<sup>18,19</sup> como en otras poblaciones<sup>10,28</sup>. La baja capacidad predictiva de FRAX<sup>®</sup> medida de forma global por la ratio FxObs/FxEsp es consistente con estudios previos<sup>17-19</sup>, aunque en otras cohortes, como la canadiense, la predicción de riesgo de FRAX<sup>®</sup> se aproxima a la tasa de fractura observada (ratio de 1,12 y 1,09 para fractura principal sin y con DXA, respectivamente)<sup>10</sup>. Esto podría deberse a problemas de representatividad de las cohortes españolas introducidas en la herramienta FRAX<sup>®</sup><sup>19</sup>.

Para determinar los valores umbrales se han ajustado los valores basales de FRAX<sup>®</sup> con los resultados de fractura de los 10 años estratificados como se propone por la CAROC System<sup>10,26</sup>. Por tanto, se trata de los resultados equivalentes entre los resultados reales de fractura observados en la cohorte FRIDEX y los valores de FRAX<sup>®</sup> basal en estas mujeres. Con estos valores umbrales, el 82,5% de las mujeres resultaron de riesgo bajo, el 8,9%, de riesgo intermedio, y el 8,6%, de riesgo alto. Es decir, con estos umbrales se identificó como de riesgo intermedio o alto al 17,5% de las mujeres de la cohorte, teniendo en cuenta que son mujeres remitidas para determinar la DMO por algún indicio de riesgo.

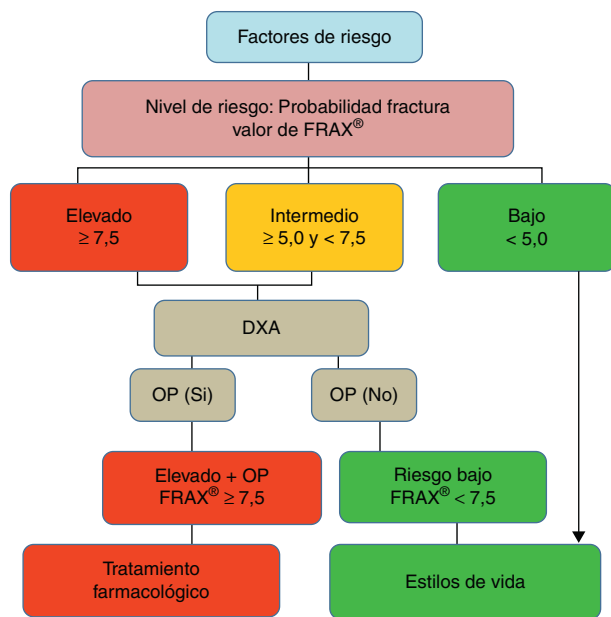
La valoración económica se ha basado en las orientaciones de la guía europea<sup>9,13</sup>, que aconseja mantener estilos de vida saludables en los casos de riesgo bajo, en los casos de riesgo intermedio, realizar una DXA para reevaluar el riesgo mediante FRAX<sup>®</sup>, y tratar los casos de riesgo alto<sup>9,13</sup>. En el presente estudio se ha visto que la opción más coste-efectiva es la de realizar también la DXA a los casos con riesgo alto de fractura. Así, se observa que 15 de los 70 casos identificados como de riesgo alto con la herramienta FRAX<sup>®</sup> no tienen osteoporosis en la DXA y pasan a quedar fuera del rango de riesgo alto de fractura. La primera propuesta coste-efectiva calibrada de FRAX<sup>®</sup> fue hecha por la NOGG con población del Reino Unido<sup>13</sup> para prevención primaria<sup>13</sup>. Otros países han seguido el mismo ejemplo haciendo propuestas en términos coste-efectivos<sup>14,15</sup>.

El análisis de la precisión diagnóstica muestra una sensibilidad del 40,8% en ambos métodos, pero la utilización de los umbrales de la calibración de FRAX<sup>®</sup> mejora la especificidad en más de 6 puntos y el VPP en casi 10 puntos respecto al modelo de diagnóstico tradicional basado en el T-score ≤ -2,5 de la DXA. Ya era conocida la

**Tabla 3**  
Grupos de riesgo, valores umbrales de FRAX® que los definen, situación al reevaluar con FRAX® con densidad mineral ósea, y resultado final en riesgo bajo/alto tras la reevaluación

Grupos de riesgo de fractura según criterios del CAROC System <sup>26</sup>	Mejores puntos de corte de FRAX® basal identificados en la cohorte FRIDEX	Resultados reales de Fx en la cohorte FRIDEX seguidas 10 años Media (DS)	Situación al realizar DXA y calcular FRAX® con DMO en caso de riesgo intermedio o alto	Casos sin Fx principales	Casos con Fx principales	Riesgo final bajo/alto tras reevaluación	Resultado final
Bajo (< 10%): 673 casos Intermedio (≥ 10 y < 20%): 73 casos	< 5	3,6% (2,2-5,9)	Riesgo bajo FRAX® sin DMO < 5	649 (96,4%)	24 (3,6%)	Bajo	673
	≥ 5 y < 7,5	13,7% (7,1-24,2)	No OP en DXA y FRAX® con DMO < 7,5 Sí OP en DXA y FRAX® con DMO < 7,5	42 (91,3%) 12 (85,7%)	4 (8,7%) 2 (14,3%)	Bajo Alto	46
Alto (≥ 20%): 70 casos	≥ 7,5	21,4% (12,9-33,2)	No OP en DXA y FRAX® con DMO ≥ 7,5	3 (100,0%)	0 (0,0%)	Alto	3
			Sí OP en DXA y FRAX® con DMO ≥ 7,5	6 (60,0%)	4 (40,0%)	Alto	10
			No OP en DXA y FRAX® con DMO < 7,5	14 (93,3%)	1 (6,7%)	Bajo	15
			No OP en DXA y FRAX® con DMO ≥ 7,5	13 (72,2%)	5 (27,8%)	Alto	18
			Sí OP en DXA y FRAX® con DMO ≥ 7,5	28 (75,7%)	9 (24,3%)	Alto	37
			Todos los casos	767 (94,0%)	49 (6,0%)		816

DMO: densidad mineral ósea determinada por DXA central; DXA: dual energy X-ray absorptiometry (absorciometría dual de rayos X); FRAX®: Fracture Risk Assessment®; WHO Technical Report; FRIDEX: Factores de Riesgo y Densitometría por absorción dual de rayos X; Fx: fracturas; OP: osteoporosis.  
Fuente: Leslie et al.<sup>26</sup>



**Figura 2.** Diagrama de decisiones de acuerdo con la opción más coste-efectiva en la cohorte FRIDEX de mujeres españolas que no recibieron tratamiento durante los 10 años de seguimiento.  
DXA: dual energy X-ray absorptiometry («absorciometría dual de rayos X»); OP: osteoporosis.

baja sensibilidad de la DXA<sup>13</sup>, y en el caso de los umbrales calibrados de FRAX<sup>®</sup>, estos no mejoran la sensibilidad, aunque sí lo hace el resto de parámetros predictivos. Hay que tener en cuenta que ninguno de los dos sistemas está aconsejado como prueba de cribado poblacional, sino que deben utilizarse para la búsqueda oportunista de casos con algún factor de riesgo potencial.<sup>13</sup>

En el análisis de coste-beneficio se han incluido los costes directos e indirectos de las fracturas, las DXA y los tratamientos farmacológicos que asignarían ambos modelos de acuerdo con los costes por fractura y el perfil de tratamiento real en España<sup>27</sup> (tabla 4). En los casos de tratamiento se ha asumido una reducción del riesgo de fractura del 50%, ya que la literatura médica muestra diferentes porcentajes de reducción del riesgo relativo y también variable para los diferentes tipos de fracturas, que pueden variar entre 19 y 44% para alendronato<sup>13</sup>. En resumen, utilizar los umbrales calibrados de FRAX<sup>®</sup> permitiría ahorrar más del 82% de las DXA y más del 35% de los tratamientos para tratar al mismo número de mujeres con fractura, pero a un coste global casi un 30% más económico al compararlo con la práctica habitual o modelo tradicional basado en la DXA. Aunque en el modelo tradicional se han contabilizado todas las DXA y pueda parecer que se le penaliza

en la comparación, el coste real de la DXA supone solo un 3,2% de la diferencia entre modelos. En caso de no contabilizar las DXA, la diferencia pasaría del 28,7 al 25,5% a favor de utilizar los umbrales calibrados de FRAX<sup>®</sup>. Los tratamientos se han calculado para 10 años, y en caso de hacerlo para 5, la diferencia se reduciría en un 3%. Se ha comprobado que la opción más coste-efectiva resulta ser la de realizar la DXA también en los casos de riesgo alto de fractura, fundamentalmente porque hay casos con valores de FRAX<sup>®</sup> de riesgo alto, pero con DMO sin osteoporosis. Aunque numerosas sociedades aconsejan indicar tratamiento farmacológico en caso de fractura en mujeres posmenopáusicas sin necesidad de la DXA<sup>13-15</sup>, algunos expertos puntualizan que esta opción debería ser específica para los casos de fractura de cadera o de vértebra<sup>10,26</sup>.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que la cohorte FRIDEX está formada por mujeres remitidas para DXA a criterio facultativo, lo que podría afectar a los resultados al ser potencialmente una población de mayor riesgo; no obstante, para este análisis se excluyeron las mujeres que iniciaron tratamiento antiosteoporótico durante el seguimiento, y con esto se redujo la edad media y los casos con fractura de la cohorte. Sin embargo, esta particularidad no afectaría a los análisis comparativos de precisión diagnóstica y de coste-efectividad entre modelos. Otra potencial limitación puede ser la no inclusión del análisis de las mujeres que fallecieron durante al seguimiento, en las que no se pudo completar el estudio. La tasa de fallecidas fue del 5,8% en los 10 años, con escasos casos de fractura previa entre ellas, pero ante el bajo porcentaje y la dificultad de contrastar las fracturas con registros clínicos se optó por excluirlas del estudio. Este aspecto podría afectar al análisis de la capacidad predictiva, pero no al estudio coste-efectivo comparativo. La forma de registrar los casos de fracturas incidentes de forma retrospectiva está considerada como una forma menos fiable que los estudios prospectivos por el efecto memoria y posibles confusiones de las pacientes, aunque es el sistema mayoritariamente utilizado<sup>13</sup>. Para minimizar este efecto se contrastaron todos los casos de fractura en los registros clínicos. Esto supuso descartar el 16% de las mujeres con fracturas de las inicialmente detectadas, la mayoría por ausencia de registros. Solo se excluyeron 2 casos de fractura humeral por diferente interpretación entre cuestionario y registros y una fractura de cadera por ser debida a accidente de tráfico. Sin esta exclusión la ratio FxObs/FxEsp aún sería mayor. A diferencia de la mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre fracturas osteoporóticas que se centran en fractura de cadera<sup>29</sup> y realizan extrapolaciones para el resto<sup>11-13</sup>, en el presente estudio se han identificado todas las localizaciones de las fracturas, si bien para el análisis de predicción de FRAX<sup>®</sup> se han analizado las consideradas como principales por la herramienta FRAX<sup>®</sup>. En este tipo de análisis se asumen infravaloraciones de fracturas vertebrales no clínicas y es conocido que hasta dos terceras partes de estas

**Tabla 4**  
Parámetros de coste-efectividad de los valores umbrales para población española y del modelo tradicional

	Modelo basado en FRAX <sup>®</sup>		Modelo tradicional	
	Calibración FRIDEX	€	Criterio clínico y DXA	€
Tratamientos farmacológicos	82	350.337	127	542.595
DXA en riesgo intermedio + alto	143	8.523	816	48.634
Casos con Fx real que SÍ se tratan/coste en €	20 <sup>a</sup>	100.082	20 <sup>c</sup>	90.501
Casos con Fx real que NO se tratan/coste en €	29 <sup>b</sup>	142.910	29 <sup>d</sup>	162.072
Valor en €		601.852		843.082
Diferencia en € a favor de la calibración FRIDEX		-241.950		
Porcentaje de ahorro a favor de la calibración FRIDEX		28,7%		

DXA: dual energy X-ray absorptiometry («absorciometría dual de rayos X»); FRAX<sup>®</sup>: Fracture Risk Assessment<sup>®</sup>; FRIDEX: Factores de Riesgo y DEnsitometría por absorción dual de rayos X; Fx: fracturas.

<sup>a</sup> Fracturas tratadas modelo FRAX<sup>®</sup> calibrado: cadera 11; vértebra 1; húmero 4; antebrazo 4.

<sup>b</sup> Fracturas NO tratadas modelo FRAX<sup>®</sup> calibrado: cadera 4; vértebra 3; húmero 9; antebrazo 13.

<sup>c</sup> Fracturas tratadas modelo DXA: cadera 9; vértebra 2; húmero 5; antebrazo 4.

<sup>d</sup> Fracturas NO tratadas modelo DXA: cadera 6; vértebra 2; húmero 8; antebrazo 13.



fracturas son desconocidas tanto por el paciente como por el médico<sup>14</sup>. A pesar de estas potenciales limitaciones, los datos sobre la capacidad discriminativa y predictiva de FRAX<sup>®</sup> del presente estudio son consistentes con estudios previos en esta y en otras cohortes españolas<sup>17-19</sup>. Sin embargo, el juicio clínico debe siempre prevalecer en la toma de decisiones, ya que los resultados de este estudio ofrecen una excelente especificidad, pero con una sensibilidad pobre. Es muy posible que una mejora en la estimación de riesgo por FRAX<sup>®</sup> (por ejemplo, incluyendo caídas) pudiese aumentar su VPP.

Como conclusión, la fractura osteoporótica tiene una patogenia multifactorial, por lo que difícilmente puede predecirse a través de solo un factor de riesgo, aunque tenga una fuerte asociación, como ocurre con los valores de osteoporosis en la DXA. El juicio clínico debe prevalecer, y para ajustar el riesgo de fractura por fragilidad será más eficaz considerar el mayor número de factores de riesgo de fractura posible de entre los que han demostrado evidencia. El modelo FRIDEX para calibrar el FRAX<sup>®</sup> español mejora los parámetros predictivos de riesgo de fractura y es más coste-efectivo que la práctica clínica habitual basada en la DXA. No obstante, son necesarios nuevos estudios para la validación externa de estos umbrales o puntos de corte de FRAX<sup>®</sup> en otras cohortes y en población general.

### Financiación

Proyecto subvencionado por becas del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia [PI09/90507], y del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria IDIAP Jordi Gol, Institut Català de la Salut, Barcelona, España.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:671-85.
- Huntjens KM, Kosar S, van Geel TA, Geusens PP, Willems P, Kessels A, et al. Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2010;21:2075-82.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
- Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:131-7.
- Kanis J, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield, United Kingdom: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007. Disponible en: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf). Consultado el 27/12/2013.
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1109-17.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.
- Fraser LA, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX<sup>®</sup> tool: A population-based report from CaMos. *Osteoporos Int.* 2011;22:829-37.
- Lalmohamed A, Welsing PM, Lems WF, Jacobs JW, Kanis JA, Johansson H, et al. Calibration of FRAX<sup>®</sup> 3.1 to the Dutch population with data on the epidemiology of hip fractures. *Osteoporos Int.* 2012;23:861-9.
- Piscitelli P, Chitano G, Johansson H, Brandi ML, Kanis JA, Black DM. Updated fracture incidence rates for the Italian version of FRAX<sup>®</sup>. *Osteoporos Int.* 2013;24:859-66.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX<sup>®</sup>-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395-408.
- Tosteson AN, Melton 3rd LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19:437-47.
- Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX<sup>®</sup> in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2012;23:2579-89.
- Kanis JA, Johnell O, de Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: Implications for risk assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1237-44.
- Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX<sup>®</sup> tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: The first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
- González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX<sup>®</sup> and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50:373-7.
- Tebé C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, di Gregorio S, et al. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit.* 2011;25:507-12.
- Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo G, Casado E, Aguyé A, Díez-Pérez A, Grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX<sup>®</sup> en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2011;136:163-9.
- Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al.; Manitoba Bone Density Program. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: Implications for clinical practice. *Osteoporos Int.* 2012;23:391-7.
- Azagra R, López-Expósito F, Aguyé A, Encabo G, en representación del grupo GROIMAP. Predicción de fracturas por fragilidad o predicción de osteoporosis densitométrica. ¡Esta es la cuestión! *Med Clin (Barc).* 2013;141:43-4.
- Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Encabo G. Precauciones necesarias al utilizar los umbrales predictivos de la herramienta FRAX<sup>®</sup> en la población española para decidir la necesidad de solicitar una densitometría ósea axial. *Med Clin (Barc).* 2011;137:713-4.
- Vázquez M. Osteoporosis: The crisis of a paradigm. *Med Clin (Barc).* 2010;134:206-7.
- Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX<sup>®</sup> tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:30.
- Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, et al. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: Results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int.* 2011;22:1873-83.
- Ministerio de Ciencia e Innovación. Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. IPE 63/2010. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, 2010.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX<sup>®</sup> 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.
- Escorial-Moya C, Montoya-García MJ, Vázquez-Gámez MA, Giner-García M, Miranda-Díaz C, Pérez-Cano R. ¿Se fracturan la cadera los hombres y las mujeres ante los mismos factores de riesgo? *Rev Clin Esp.* 2011;211:495-503.

## **D. DISCUSSIÓ**

## D. DISCUSSIÓ

El conjunt dels 4 articles que s'exposen a continuació configuren una unitat temàtica en la present tesi per compendi de publicacions. Es tracta d'articles publicats basats en les anàlisis de la cohort FRIDEX de dones espanyoles seguides 10 anys, i en punts de tall (o llistats) de FRAX identificats en aquesta cohort a fi de validar aquesta eina en la població espanyola.

El article (3), **"Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain"**. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:30. Factor Impacte 1,577. doi: 10.1186/1471-2474-12-30.

La cohort FRIDEX (**F**actors de **R**isc i **D**ensitometria de **R**aig **X**), està constituïda per dones adreçats pels metges de família i altres especialistes, per realitzar una DXA per a l'estudi inicial de l'osteoporosi o el seguiment del tractament enfront l'osteoporosi, que acceptaren respondre un qüestionari extens dels factors de risc (FR) de fractura osteoporòtica. Aquesta cohort es va iniciar l'any 1999 a la Unitat de Densitometria Òssia del Departament de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona i a finals de l'any 2009 s'havien inclòs 25.783 persones d'ambdós sexes que s'havien realitzat un total de 41.849 DXA i els corresponents qüestionaris sobre els factors de risc. Es tracta, per tant, d'una cohort prospectiva creada en una Unitat de DXA a partir de les dones que els hi eren derivades per la realització de la prova. Durant la visita a la unitat de referència sel's demanava el consentiment informat. A cada nova visita a la Unitat per una nova DXA es tornava a demanar el consentiment per continuar participant.

Per el primer anàlisi es van utilitzar les dones que al cap de deu anys després del primer qüestionari de factors de risc (QFR) i de la DXA, varen respondre una enquesta telefònica per conèixer l'evolució de les variables de l'estudi, per saber si havien tingut fractures per fragilitat durant el període, i també, per saber el nombre de caigudes en el darrer any. El risc absolut de fractura es va calcular utilitzant l'eina FRAX basal des del seu allotjament web oficial. Totes les fractures es confirmen a través dels registres mèdics de la història clínica i/o consultes als centres d'atenció primària dels pacients, després de rebre la corresponent autorització de les participants. En tots els casos es va fer el seguiment d'aquests indicadors als 10 anys. En cas d'èxitus, si era factible, es sol·licitaven les dades

relacionades amb la causa de la mort i l'aparició de fractures per part dels familiars per a la seva comprovació en els registres clínics. En un nombre important dels casos de mort no va ser factible contactar amb els familiars perquè el sistema informàtic no permet l'accés a les dades, i en d'altres casos els familiars no van aportar informació sobre fractures o caigudes.

Sobre les caigudes, encara que tan sols es van reportar el darrer any en el QT, la revisió de la literatura ha mostrat diferents formes d'analitzar com es registren les caigudes dels individus. El mètode utilitzat amb més freqüència, i que es té en consideració aquí, és el que pregunta el nombre de caigudes durant l'any anterior a l'entrevista, i si s'ha produït una fractura en qualsevol d'aquestes caigudes.

La variable "nombre de caigudes" no es va recollir a l'inici de la cohort FRIDEX, i per això, només es pot considerar com una variable de resultat en el subgrup de casos amb fractures incidentals posteriors a la recollida d'aquesta variable. Tot i així, aquesta variable està molt relacionada amb el risc de fractura i, s'ha decidit recollir per tenir-la en consideració en aquest estudi.

La cohort FRIDEX està constituïda per pacients a qui se'ls ha demanat una DXA, indicada pel seu facultatiu. Això li dóna unes característiques potencialment diferents d'una cohort estreta de la població general. L'anàlisi descriptiva de la població d'aquesta cohort indica que el 32,3% de les persones amb osteoporosi densitomètrica és molt similar al que està descrit en la literatura per a les dones espanyoles de 50 anys d'edat. Aquesta cohort es considera representativa de la població que els metges es troben en una situació de pràctica clínica habitual, i amb el conjunt de coneixements del moment (51). Per altra banda, és la població a qui l'OMS i la guia clínica del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomanen investigar la seva DMO (52).

Potencialment pot haver-hi un biaix en la recopilació de la informació sobre les fractures incidentals que es recullen a través dels pacients per l'efecte memòria i d'altres. Malgrat això, en aquest estudi totes les fractures noves detectades es varen confirmar amb els corresponents informes mèdics o mitjançant consulta als metges de referència. Les potencials fractures vertebrals silents no detectades pels metges no han estat investigades, al no tractar-se d'un estudi prospectiu amb realització de radiologia.

En resum, des de fa més de 10 anys moltes publicacions han reconegut la importància



d'altres factors de risc de noves fractures per osteoporosi, a més d'una baixa DMO. La difusió d'un mètode per calcular el risc (probabilitat) de les fractures amb l'eina FRAX és necessari a Espanya, i això justificaria un estudi com aquest per permetre els ajustos necessaris en el calibratge dels paràmetres inclosos en la fórmula logarítmica de FRAX.

L'article (4), "**FRAX tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort**". BMC Musculoskeletal Disorders. 2012,13:204. Factor Impacte 1,875. doi: 10.1186/1471-2474-13-204.

Es tracta d'un estudi de cohorts prospectiu que es va dur a terme en dones de la cohort FRIDEX que no rebien fàrmacs actius per a l'osteoporosi en el moment de la seva inclusió en la cohort.

Les dades valorades han estat els factors de risc inclosos en l'eina FRAX, la DXA i les caigudes en el darrer any recollides en el qüestionari dels deu anys. Es recullen totes les fractures per fragilitat, però en l'anàlisi de concordança entre previstes per FRAX i observades es tenen en compte les fractures considerades com a principals per l'eina FRAX, fractures de (maluc, columna vertebral, húmer i canell) i comprovades en l'historial clínic dels pacients.

La capacitat discriminativa de FRAX va ser analitzada amb l'*Area Under Curve (AUC)*, i la *Receiver Operating Characteristics (ROC)*. La capacitat predictiva (concordança) es va determinar utilitzant la ràtio de fractures observades/fractures esperades per FRAX (F<sub>x</sub>Obs/F<sub>x</sub>Esp). Es va utilitzar una eina de calibració com la *Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test*.

Els criteris d'inclusió varen ser: edat entre  $\geq 40$  i  $\leq 90$  anys en el moment de la inclusió en la cohort FRIDEX (3); entendre i parlar espanyol; haver respost inicialment el qüestionari presencial, i durant el seguiment un qüestionari telefònic; i haver acceptat participar en l'estudi, previ consentiment. Els pacients amb discapacitat física o psíquica es varen incloure, si els familiars o els tutors volien respondre el qüestionari telefònic. Han estat exclosos els pacients que no complien els criteris d'inclusió, els que no disposaven de telèfon per contactar, o no van contestar 3 trucades realitzades en diferents moments, d'acord amb el manual de procediment de l'estudi, o per patir altres processos de salut amb afectació òssia, com ara la malaltia de Paget, mieloma o càncer.

En l'anàlisi comparativa de les característiques inicials, entre els participants i no participants per qualsevol motiu, es va trobar que, els no participants no diferien dels participants, excepte en què tenien un any més de mitjana i que més pacients estaven en tractament amb glucocorticoides. Per tant, els participants en l'estudi no varen presentar diferents condicions dels no participants dins de la cohort.

L'entrevista estructurada i l'interrogatori dirigit, generalment, han tingut una bona correlació amb el registre de la història clínica. Tots els casos de fractura van ser comprovats en les històries clíniques dels pacients, i quan va ser necessari, es va sol·licitar un informe mèdic per a la seva aprovació. Tots els casos de fractura que no es van poder verificar en els registres, o els deguts a un accident per vehicle, o a un traumatisme amb inèrcia, van ser exclosos de l'estudi. Una possible limitació respecte a la informació vàlida de l'entrevista dirigida són les fractures vertebrals, que tradicionalment tenen un biaix a la baixa per les fractures silents o no registrades. En el nostre estudi, del total de fractures, un 16% no van poder ser contrastades i es varen excloure de l'anàlisi final. En el cas contrari, es va fer una anàlisi de contrast de les dades de no fractura amb la revisió de 200 casos aleatoritzats, que va ser de total concordança per fractures registrades en els 10 anys de l'estudi.

Els resultats de FRAX sense valors DXA van ser més alts que les AUC-ROC de la DMO amb valors de la puntuació T-score de coll femoral. Per tant, aquests resultats demostren que FRAX, sense la determinació de la DMO, presenta una capacitat discriminativa no inferior, i fins i tot una mica millor que la DXA, d'acord amb AUC-ROC. L'anàlisi de la DMO amb DXA s'ha considerat habitualment com la millor prova predictiva coneguda per determinar les fractures per fragilitat (36,53,54), i ha estat útil en l'estratègia d'intervenció en la pràctica mèdica al nostre àmbit (3), i en la resta de la comunitat científica internacional, fins que van aparèixer altres factors importants de risc de fractura (40,55-60).

Part del debat sobre les possibles debilitats de FRAX s'ha centrat en la no consideració dels valors en l'algoritme de DMO de la columna lumbar. Aquesta observació es basa en la consideració clàssica de què la DMO de cada àrea representa la millor capacitat predictiva de fractures de la mateixa zona, especialment les vèrtebres i el maluc (36). Així s'ha argumentat que la capacitat predictiva de fractures vertebrals es podria millorar en cas de què l'eina FRAX incorporés la DMO d'L1-L4 en el càlcul de risc (61). La capacitat discriminativa mesurada amb AUC-ROC pot empitjorar a l'incorporar la T-score d'L1-L4 a l'algoritme de FRAX per calcular el risc de fractures principals o de maluc. Els resultats

d'aquests estudi mostren que a l'introduir el valor de T-score d'L1-L4 a FRAX (com una simulació) per analitzar el que passaria amb les fractures vertebrals, el resultat AUC-ROC per la fractura vertebral va empitjorar lleugerament respecte a l'obtinguda amb el T-score de coll femoral, encara que sense diferències significatives. Així, al posar els valors de la T-score d'L1-L4 a FRAX en aquest estudi, el resultat no va proporcionar una millora de la capacitat discriminativa de les fractures vertebrals mesurades amb AUC-ROC, encara que s'ha descrit que amb un factor de correcció es pot adaptar la DMO de la columna lumbar (59). En aquest estudi, a l'incorporar la DMO de columna lumbar, no va millorar la capacitat discriminativa de FRAX, ni principal ni vertebral.

En l'estudi, aplicant la prova de *Hosmer-Lemeshow*, es va observar una bona correlació en la línia resultant dels diferents quintils de risc i la línia que agrupa els resultats de la regressió, però desviada de la diagonal cap els casos observats. Al calibrar aquests resultats, multiplicant cadascun dels valors resultants de la predicció feta per FRAX, per la ratio  $FxObs/FxEsp$  per fractura major i per fractura de maluc, el resultat i els seus IC del 95% s'ajusten perfectament a la diagonal de referència de la prova de calibració *Hosmer-Lemeshow*.

La capacitat predictiva de FRAX, o concordança, analitzada mitjançant la relació  $FxObs/FxEsp$  ha estat lluny del valor 1, que és el resultat esperat en el cas d'un ajust de la capacitat predictiva de FRAX en el nostre país. En aquest estudi el resultat va ser de 2,4 per fractura principal i 2,8 per fractura de maluc. Aquests valors van millorar mínimament amb la incorporació de la DMO de coll femoral en l'algoritme (2,2 i 2,3 respectivament). De fet, l'eina FRAX actual de la pàgina per població espanyola prediu el risc de fractura major en el 41,1% de les dones que l'han patit en aquests estudi, i en el 35,5% en els casos de fractura de maluc sense incloure la DMO, i aquests valors augmenten lleugerament en un 46% i 42,8% respectivament, amb la DMO de coll femoral de la DXA.

Aquestes dades són bastant semblants a l'anàlisi de dues cohorts de dones franceses amb un valor discriminant global similar per fractura i sensibilitat general baixa, (48-50% per la predicció de FRAX), encara que milloren amb les anàlisis que incloïen la DMO (60-62). Anteriorment amb dades de la cohort FRIDEX, s'ha demostrat que FRAX disposa d'una bona capacitat per detectar l'osteoporosi densitomètrica (24,63). Dos estudis recents a Espanya (64,65) han mostrat resultats similars. En un primer estudi, la concordança de FRAX, respecte els nostres resultats en les fractures principals, mostra

una relació de FxObs/FxEsp de 3,1 (IC del 95%: 2.8 a 3.5), i de 0,8 (IC del 95%: 0,7-1,1) per a la fractura de maluc (64). Tot i que el procés d'anàlisi i les variables estudiades de les tres cohorts han seguit esquemes similars, el mètode de seguiment d'aquest estudi va ser notablement diferent, perquè en la cohort FRIDEX només es van analitzar les fractures per fragilitat informades per les mateixes dones, i que van poder ser contrastades en els registres de la història clínica electrònica o en els informes clínics. Un segon estudi va mostrar que els resultats de la relació FxObs/FxEsp van ser respectivament de 0,66 i 1,10 per a la fractura principal i de maluc (65). Les diferències metodològiques més rellevants varen ser que aquest estudi era tan sols d'un període de tres anys, no es varen incloure les fractures vertebrals i eren dones  $\geq 65$  anys (65).

A partir d'aquests estudi es va concloure que l'eina FRAX presenta una capacitat discriminativa moderada per detectar fractures osteoporòtiques principals als 10 anys, en dones espanyoles. Aquesta capacitat és millor per a les fractures de maluc, sense necessitat de determinar la DMO, encara que aquesta millora sigui lleugera en la seva determinació. FRAX mostra una escassa capacitat predictiva del risc de fractura, perquè en prediu menys del 50% de les que passen. El motiu de l'infradiagnòstic pot ser degut a què la cohort espanyola de referència introduïda a FRAX no és representativa de la població femenina actual, o bé que s'han modificat les condicions actuals des de què es van fer els estudis de referència de FRAX per a aquesta població, perquè les dones presenten d'una forma significativa més fractures de les que realment es prediuen amb l'eina FRAX.

Van ser excloses de l'anàlisi de la cohort, les dones que rebien tractament actiu per l'osteoporosi d'acord amb els criteris de l'estudi inicial de FRAX, però no es varen excloure les dones que van rebre tractament durant el període de 10 anys. Aquest aspecte pot ser un potencial factor de confusió, no obstant, s'ha de tenir en compte que excloure aquestes dones significaria treure la major càrrega per a la fractura, però que haver seguit el tractament pot haver reduït potencialment el risc global o de noves fractures. Un altre possible factor de confusió pot ser la ingesta de suplementes de calci i vitamina D. No s'han exclòs ni a l'inici ni durant el període d'estudi. Està en discussió en la literatura mèdica, el paper d'aquests suplementes en la reducció del risc de fractura, excepte en un subgrup de pacients que prenen fàrmacs actius per a la hipocalcèmia i pacients ingressats en residències d'avis. Aquests pacients no s'inclouen en aquest estudi. D'altra banda no hi ha cap diferència significativa entre la ingesta de suplementes de calci i vitamina D entre els participants i no participants. Estudis publicats amb

posterioritat (66) han mostrat que FRAX pot ser útil també per calcular el risc de fractura a 10 anys, en els casos de persones que estiguin prenent medicaments antiosteoporòtics.

L'estudi conclou que fan falta més estudis epidemiològics en el nostre país per comparar aquests resultats de fractures per fragilitat principals i d'altres que, encara que no són tan greus, també afecten la qualitat de vida (67,68). També s'està d'acord amb altres autors del nostre país (24,58,63-65,69) en què hi ha dades suficients per promoure la investigació dels factors de risc de fractura per fragilitat entre els metges espanyols, i especialment entre els d'atenció primària, a fi de determinar el risc absolut i ser capaços de proposar canvis en l'estil de vida de les persones amb un risc alt, i alhora també, avaluar a quins pacients se'ls ha d'indicar la DMO per DXA (24,58). Es va concloure que l'estat actual de l'eina FRAX espanyola necessita ajustos, com ara els proposats en aquest estudi. Per altra banda, es podria establir un paral·lelisme amb aquesta necessitat d'adaptació i ajustos, de la mateixa manera que va succeir al nostre país en l'aplicació de les primeres escales de risc cardiovascular de Framingham, que van necessitar adaptacions, com ara l'escala REGICOR i d'altres (70,71).

En resum, els subjectes d'estudi van ser 770 dones de 40 a 90 anys d'edat de la cohort FRIDEX. L'edat mitjana va ser de  $56,8 \pm 8$  anys. Les fractures es varen determinar mitjançant un qüestionari telefònic estructurat i les proves posteriors dels registres mèdics de 10 anys. Seixanta-cinc (8,4%) dones van presentar fractures principals (17 fractures de maluc). Les dones amb fractures eren més grans, tenien més fractures prèvies, més casos d'artritis reumatoide i més diagnòstics d'osteoporosi en la DXA. L'AUC ROC de FRAX de fractura amb i sense la DMO va ser 0,693 (IC del 95%, 0,622-0,763), amb T-score de coll femoral (CF), 0,716 (IC del 95%, 0,646-0,786), sent 0,888 (IC del 95%, 0,824-0,952) i 0,849 (IC del 95%, 0,737-0,962), respectivament, per fractura de maluc. En el model només amb la DMO va ser 0,661 (IC 95%, 0,583-0,739) i 0,779 (IC del 95%, 0,631-0,929). La relació FxObs/FxEsp va ser de 2,4 i 2,8 per fractura principal i de maluc sense DMO. Amb la DMO va ser de 2,2 i 2,3 respectivament. La sensibilitat dels quatre paràmetres va ser sempre inferior al 50 %. La prova de *Hosmer-Lemeshow* només va mostrar una bona correlació després del calibratge amb la ratio FxObs/FxEsp.

L'article (5), **"Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX entre la población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención"**. Med Clin (Barc). 2011; 137:713–714. Factor Impacte 1,385 doi: 10,1016/j.medcli. 2011.03.021.

Com a conseqüència de la publicació dels 2 estudis sobre el comportament de l'eina FRAX en dones espanyoles, i de les primeres anàlisis de la cohort FRIDEX amb els ajustos potencials dels riscos, multiplicant les dades de risc de FRAX per la ràtio FxObs/FxEsp, es varen anar difonent en els diferents fòrums (jornades, congressos, etc.), la possibilitat de fer els ajustos de la població femenina espanyola, multiplicant els resultats per 2 o bé utilitzant les taules de càlcul de l'eina FRAX corresponent a la població del Regne Unit.

Per conèixer si hi havia diferències entre les taules de FRAX del Regne Unit i de la població espanyola, es varen analitzar les 770 dones de la cohort FRIDEX seguides durant 10 anys, amb la calculadora per a la població del Regne Unit, de la web oficial de FRAX. Els resultats varen mostrar diferències estadísticament significatives ( $p < 0,001$ ) en tots els supòsits, sent unes 2,2 vegades més gran la probabilitat de fractura quan aquesta es calcula en la pàgina per al Regne Unit, en el cas de les fractures principals i d'1,6 vegades superior per a les fractures de maluc.

En resum, els resultats varen suggerir que quan s'utilitza l'eina FRAX per valorar el risc de fractura osteoporòtica en població espanyola, no s'haurien d'utilitzar els mateixos llindars selectius que en altres països, com el Regne Unit, per decidir una intervenció. Si es vol utilitzar l'eina FRAX per analitzar el risc de fractura, s'hauria d'esperar a tenir els llindars d'intervenció ajustats a la nostra població, i probablement també estar atents a valorar el risc de fractura per fragilitat en les dones de més edat, de les que l'anàlisi de la pràctica clínica al nostre país manifesta (72, 73).

L'article (6), "**Umbrals de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española**". Med Clin (Barc). 2013. Factor Impacte 1,399. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.014.

Es tracta d'un estudi prospectiu realitzat en la cohort FRIDEX de dones espanyoles seguides 10 anys. Varen complir els criteris 1.308 dones, d'aquestes se'n varen excloure 492, perquè havien seguit tractament per l'osteoporosi com a mínim 6 mesos durant els 10 anys de l'estudi. No es va considerar com a tractament la presa de suplementes de calci i/o vitamina D. En un qüestionari estructurat inicial i final es varen recollir les variables clíniques contínues: l'edat, l'índex de massa corporal (IMC), les variables dicotòmiques (sí/no) de: fractura prèvia, fractura de maluc dels pares, tabaquisme actiu, presa de glucocorticoides, ingesta excessiva d'alcohol, artritis reumatoide i presència

d'osteoporosi secundària segons els criteris de FRAX.

L'objectiu principal d'aquest treball ha estat identificar els punts de tall de FRAX que permetés identificar els grups de dones amb risc baix i alt per tenir una fractura per fragilitat als 10 anys (model calibrat de FRAX), i també una valoració cost-efectiva, al comparar aquest model amb la pràctica clínica habitual (o model tradicional). El model tradicional es basa en sol·licitar una DXA davant la sospita de DMO baixa o prèvia avaluació dels factors de risc (73).

La capacitat discriminativa de l'eina FRAX per fractura principal a 10 anys (amb i sense la DMO) es va determinar mitjançant l'anàlisi de l'*Area Under the Curve* (AUC, «Àrea sota la corba») *Receiver Operating Characteristic* (ROC, «Característica operativa del receptor»). La capacitat predictiva de FRAX es va analitzar mitjançant la ràtio entre les FxObs/FxEsp en els 10 anys de seguiment de la cohort FRIDEX i les fractures esperades (FxEsp) segons FRAX, sent la fórmula:  $(FxObs/FxEsp) \text{ amb } FxEsp$  expressat com la suma de la probabilitat individual de fractura que assigna FRAX a les dones de la cohort /100).

El procés per determinar els millors punts de tall es va realitzar en diverses fases. En la primera, es va analitzar la incidència acumulada de fractura per fragilitat de la cohort, de 816 dones que no van rebre tractament farmacològic durant els 10 anys. Es varen analitzar els casos de fractures principals (*major osteoporotic fracture*) i es va realitzar l'anàlisi descriptiu dels diferents factors de risc inclosos en l'eina FRAX, amb el factor afegit de caigudes de l'any anterior, i les diferències entre les dones que van tenir una fractura i les que no en van tenir. Després, es va analitzar la capacitat discriminativa de FRAX mitjançant l'AUC de ROC. Per finalitzar aquesta fase, es va analitzar la capacitat predictiva de FRAX mitjançant la ràtio FxObs/FxEsp. En la segona fase, aquestes 816 dones es varen estratificar en 3 grups de risc (baix, mig i alt) seguint el criteri utilitzat en la cohort canadenca *The Canadian Multicentre Osteoporosis Study* (CaMos)(74), que considera com a risc baix, el risc absolut de fractura menor del 10% als 10 anys, risc alt si és major del 20%, i risc intermedi entre 10 i 20%. En la tercera fase es va observar quins eren els valors que equivalien als 2 punts límit, entre els 3 grups. És a dir, el punt llindar per sota del qual va determinar el grup de dones amb menys del 10% de fractura per fragilitat als 10 anys, i el punt llindar que va determinar el grup de dones amb alguna fractura en més del 20% dels casos. Entre tots dos va quedar delimitat el grup de risc intermedi. Finalment, amb els punts de tall de FRAX detectats, es van calcular les freqüències de fractura per a cada grup de risc, amb un interval de confiança del 95% (IC

95%).

Respecte a l'anàlisi cost-efectivitat i la de la precisió diagnòstica es varen assumir les recomanacions de la Guia Europea del tractament de l'osteoporosi (75). En aquesta guia es proposa promoure estils de vida saludables quan el risc és baix, quan el risc és mitjà sol·licitar una DXA, per reavaluar el risc baix o alt amb FRAX i DMO, i finalment, indicar tractament farmacològic en els casos de risc alt. A més, en l'estudi també es va incloure com a variant el sol·licitar la DXA en els casos de risc alt de fractura i reavaluar el risc, atès que es disposava dels resultats de la DXA de tots els casos. Així, per als casos de risc baix de fractura es va imputar el cost de les fractures reals esdevingudes en el grup durant el seguiment. Per als casos del grup de risc intermedi es va indicar una DXA, i es va considerar de risc alt, els casos amb osteoporosi en la DXA i/o que superessin el punt llindar de FRAX amb DMO per risc alt. En aquest grup se li va atribuir el cost de la DXA, el cost dels tractaments farmacològics i el cost de les fractures reals patides, i es varen descomptar les que es podrien evitar amb el tractament farmacològic (es va assumir una reducció mitjana del 50% de casos amb fractura als 10 anys). Per als casos del grup de risc alt de fractura, es van considerar 2 opcions: l'opció de realitzar tractament a tots els casos sense DXA i l'opció de realitzar la DXA i reavaluar, com en els casos de risc intermedi. En la primera opció se'ls va imputar el cost dels tractaments farmacològics i el cost de les fractures reals sofertes, descomptades les que s'evitarien amb el tractament farmacològic (50%), i en la segona opció es va afegir el cost de la DXA.

El valor dels costos directes i indirectes imputats es varen recollir de publicacions espanyoles (76) i varen ser per unitat: DXA 59€, fractura de maluc 15.536€, fractura vertebral 8.876€, fractura d'avantbraç 2.064€ i fractura d'húmer 3.034€. Per la fractura d'húmer s'ha utilitzat una altra publicació oficial (Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOG), número 6079, disponible a: [http://www.municat.gencat.cat/upload/normativa/acord\\_gov\\_14\\_2012.pdf](http://www.municat.gencat.cat/upload/normativa/acord_gov_14_2012.pdf)). Per calcular el cost mitjà d'un any de tractament es van utilitzar les dades de la publicació de l'*Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Economía y Competitividad* (76) basat en els fàrmacs utilitzats més freqüentment en el tractament de l'osteoporosi a Espanya durant el 2010, sense tenir en compte els suplementes de calci i/o vitamina D.

El cost mitjà en funció del perfil de consum de medicaments per l'osteoporosi a Espanya va ser de 427€/any, el 2010. Per a ambdós models s'ha designat el cost de 10 anys de tractament (4.272€). També es va realitzar l'anàlisi cost-efectivitat i de precisió



diagnòstica de la pràctica habitual en el nostre medi (model tradicional). El model tradicional es basa en sol·licitar una DXA davant la sospita de DMO baixa o prèvia avaluació dels factors de risc (recordar que en tots els casos d'aquesta cohort es va realitzar una DXA) i es va indicar tractament farmacològic en els casos amb una T-score  $\leq -2,5$  desviacions estàndard (24,70,77) seguint els criteris de l'OMS (77). En el càlcul de costos, en aquests casos se'ls va imputar el cost de la DXA, el cost dels tractaments farmacològics que s'indicarien en cas de presentar osteoporosi en la DXA, i el cost de les fractures reals ocorregudes, descomptant les potencialment evitades pel tractament (50%). Per a l'anàlisi de la precisió diagnòstica es va calcular la sensibilitat, la especificitat, el valor predictiu positiu (VPP) i el valor predictiu negatiu (VPN) dels dos models.

En aquest estudi s'ha observat que no tots els factors de risc inclosos en FRAX han resultat significatius. Els que mostren significació són l'edat, la fractura prèvia i tenir osteoporosi en la DXA basal. No presenten diferències significatives el consum excessiu d'alcohol, els glucocorticoides, l'artritis reumatoide, l'IMC baix ni la fractura de maluc en els pares. Els 3 primers estan considerats a FRAX com a factors de risc febles, i l'IMC baix, com un factor de risc fort (57), i podria justificar la seva no significació per la seva escassa representativitat en la cohort. L'antecedent de fractura en algun dels pares no es mostra significatiu, tot i estar ben representat en la cohort i ser un dels factors de risc fort de FRAX. Haver patit més d'una caiguda l'any anterior també es mostra significatiu, tot i que les caigudes no estan incloses en l'eina FRAX, però sí en altres escales de risc (78,79).

La capacitat discriminativa ha estat millor per a FRAX que per al model tradicional basat en la DXA, encara que en ambdós models és moderada. Aquesta millora ja s'havia observat prèviament tant en població espanyola (5,64,65) com en d'altres poblacions (5,62). La baixa capacitat predictiva de FRAX mesurada globalment per la ràtio FxObs/FxEsp és consistent amb estudis previs (4,5,65) encara que en altres cohorts, com la canadenc, la predicció del risc de FRAX s'aproxima a la taxa de fractura observada (ràtio de 1,12 i 1,09 per fractura principal sense i amb DXA, respectivament) (80). Això podria ser degut a problemes de representativitat de les cohorts espanyoles introduïdes en l'eina FRAX (5).

Per determinar els llindars s'han ajustat els valors basals de FRAX amb els resultats de fractura dels 10 anys estratificats com es proposa a la "*The Canadian Association of*

*Radiologists and Osteoporosis Canada (CAROC System)*" (74,80). Per tant, es tracta dels resultats equivalents entre els resultats reals de fractura observats en la cohort FRIDEX i els valors de FRAX basal en aquestes dones. Amb aquests valors llindars, el 82,5% de les dones van resultar de risc baix, el 8,9%, de risc intermedi, i el 8,6%, de risc alt. És a dir, amb aquests llindars es va identificar com de risc intermedi o alt el 17,5% de les dones de la cohort, tenint en compte que són dones remeses per determinar la DMO per algun índex de risc.

La valoració econòmica s'ha basat en les orientacions de la Guia Europea (57,75) que aconsella mantenir estils de vida saludables en els casos de risc baix, en els casos de risc intermedi, realitzar una DXA per reavaluar el risc mitjançant FRAX, i tractar els casos de risc alt (57,75). En aquest estudi s'ha vist que l'opció més cost-efectiva és la de realitzar també la DXA en els casos amb risc alt de fractura. Així, s'observa que 15 dels 70 casos identificats com de risc alt amb l'eina FRAX no tenen osteoporosi en la DXA i passen a quedar fora del rang de risc alt de fractura. La primera proposta cost-efectiva calibrada de FRAX va ser feta pel *National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)* amb població del Regne Unit per prevenció primària (57). Altres països han seguit el mateix exemple fent propostes en termes de cost-efectivitat (81,82).

L'anàlisi de la precisió diagnòstica mostra una sensibilitat del 40,8% en els dos models, però la utilització dels llindars de calibratge de FRAX millora l'especificitat en més de 6 punts, i el valor predictiu positiu (VPP) en gairebé 10 punts respecte al model tradicional basat en el T-score  $\leq -2,5$  de la DXA. Ja era coneguda la baixa sensibilitat de la DXA (57), i en el cas dels llindars calibrats de FRAX, aquests no milloren la sensibilitat, encara que sí ho fa la resta de paràmetres predictius. Cal tenir en compte que cap dels dos sistemes està aconsellat com a prova de cribatge poblacional, sinó que s'han d'utilitzar per a la cerca oportunista de casos amb un o més factor de risc (57).

En l'anàlisi de cost-benefici s'han inclòs els costos directes i indirectes de les fractures, les DXA i els tractaments farmacològics que assignarien ambdós models, d'acord amb els costos per fractura i el perfil de tractament real a Espanya (76). En els casos de tractament s'ha assumit una reducció del risc de fractura del 50%, ja que la literatura mèdica mostra diferents percentatges de reducció del risc relatiu, i també és variable per als diferents tipus de fractures, que poden oscil·lar entre el 19 i 44% per l'alendronat (57).

En resum, utilitzar els llindars calibrats de FRAX permetria estalviar més del 82% de les

DXA i més del 35% dels tractaments per tractar el mateix nombre de dones amb fractura, però a un cost global gairebé un 30% més econòmic al comparar amb la pràctica habitual o el model tradicional basat en la DXA. Tot i que en el model tradicional s'han comptabilitzat totes les DXA, i això pugui semblar que el penalitza, el cost real de la DXA suposa només un 3,2% de la diferència entre models. En cas de no comptabilitzar les DXA, la diferència passaria del 28,7 al 25,5% a favor d'utilitzar els llindars calibrats de FRAX. Els tractaments s'han calculat per a 10 anys, i en cas de fer-ho per a 5 anys, la diferència es reduiria en un 3%. S'ha comprovat que l'opció més cost-efectiva resulta ser la de realitzar la DXA també en els casos de risc alt de fractura, fonamentalment perquè hi ha casos amb valors de FRAX de risc alt, però amb DMO sense osteoporosi o normalitat i al recalculat el FRAX queden per sota del valor 7,5. Encara que nombroses societats aconsellen indicar tractament farmacològic, en cas de fractura en dones postmenopàusiques sense necessitat de la DXA (57,81,82) alguns experts puntualitzen que aquesta opció hauria de ser específica per als casos de fractura de maluc o de vertebra o amb dos o més fractures d'altres localitzacions (6,80).

Entre les limitacions de l'estudi, cal esmentar que la cohort FRIDEX està formada per dones adreçades per practicar una DXA a criteri facultatiu, el que podria afectar els resultats en ser potencialment una població de més risc. Tot i així, per a aquesta anàlisi es varen excloure les dones que van iniciar tractament antiosteoporòtic durant el seguiment, i així es va reduir l'edat mitjana i els casos amb fractura de la cohort. Tot i que aquesta particularitat no afectaria l'anàlisi comparativa de precisió diagnòstica i de cost-efectivitat entre els models. Una altra potencial limitació podria ser l'exclusió de l'anàlisi de les dones que van ser èxits durant el seguiment, i no es varen acabar d'estudiar. La taxa d'èxits va ser del 5,8% en els 10 anys, amb escassos casos de fractura prèvia entre elles, però davant el baix percentatge i la dificultat de contrastar les fractures amb registres clínics, es va optar per excloure-les de l'estudi. Aquest aspecte podria afectar a l'anàlisi de la capacitat predictiva, però no a l'estudi cost-efectiu comparatiu. La forma de registrar els casos de fractures incidents de manera retrospectiva està considerada com una forma menys fiable que els estudis prospectius, per l'efecte memòria i les possibles confusions de les pacients, encara que és el sistema majoritàriament utilitzat (57). Per minimitzar aquest efecte es van comprovar tots els casos de fractura dels registres clínics. Això va suposar descartar el 16% de les dones amb fractures de les inicialment detectades, la majoria per absència de registres. Només es van excloure 2 casos de fractura humeral per diferent interpretació entre el qüestionari i els registres, i 1 fractura de maluc al ser deguda a un accident de trànsit. Sense aquesta exclusió, la ràtio

FxObs/FxEsp encara seria més gran.

A diferència de la major part dels estudis epidemiològics sobre fractures osteoporòtiques, que es centren en la fractura de maluc (83) i que s'utilitzen per realitzar extrapolacions a la resta, (57,84,85) en aquest estudi s'han identificat totes les localitzacions de les fractures, si bé per a la anàlisi predictiva de l'eina FRAX, s'han analitzat les considerades com a principals. En aquest tipus d'anàlisi s'assumeixen infravaloracions de fractures no clíniques vertebrals i és conegut que fins a dues terceres parts d'aquestes fractures són desconegudes tant pel pacient com pel metge (81).

Malgrat aquestes limitacions, les dades sobre la capacitat discriminativa i predictiva de FRAX d'aquest estudi són consistents amb estudis previs en aquesta i en altres cohorts espanyoles (4,5,65). Tot i així, el criteri clínic ha de prevaler sempre en la presa de decisions, ja que els resultats d'aquest estudi ofereixen una especificitat excel·lent, però una sensibilitat pobre. És possible que una millora en l'estimació del risc per FRAX (per exemple, incloent caigudes) pogués augmentar el seu valor predictiu positiu (VPP). Així doncs, la utilització dels llindars de FRAX identificats com a risc baix i alt de fractura osteoporòtica en el calibratge del model FRIDEX, milloraria els paràmetres predictius en dones espanyoles i d'una manera més cost-efectiva que el model tradicional basat en el T-score  $\leq -2,5$  de la DXA.

## **E. CONCLUSIONS**

## E. CONCLUSIONS

1.- El perfil de les dones que es deriven per realitzar una DXA és:

- Edat mitjana:  $56,8 \pm 8,2$  anys.
- Amb tendència al sobrepès (mitjana de 68,4 Kg de pes i amb un índex de massa corporal (IMC) de 28).
- Poques declaren hàbits tòxics: 12,5% tabaquisme i 0,74% consum d'alcohol de risc.
- Poques pateixen artritis reumatoide, l'1,35%.
- Poques prenen glucocorticoides, el 4,66%.
- L'antecedent de fractura de maluc dels pares és moderat (14%), però és més elevat el de fractura prèvia (20,3%).

2.1.- La incidència acumulada durant els 10 anys de fractures osteoporòtiques en les 770 dones de la cohort FRIDEX, sense tractament amb antiosteoporòtics prèvia a l'estudi ha estat:

- Dones amb fractures principals: 65 (8,4%).
  - Fractures de maluc: 17 (2,2%).
  - Fractura de vètebra: 14 (1,8%).
  - Fractura d'húmer proximal: 10 (1,2%).
  - Fractura d'avantbraç distal: 25 (3,2%).

2.2.- La incidència acumulada de fractures osteoporòtiques de les 816 dones de la cohort FRIDEX sense tractament amb antiosteoporòtics prèvia o durant l'estudi ha estat:

- Dones amb fractures: 76 (9,3%).
- Dones amb fractures principals: 49 (6%).
  - Fractura de maluc: 15 (1,8%).
  - Fractura de vètebra: 4 (0,4%).
  - Fractura d'húmer proximal: 13 (1,5%).
  - Fractura d'avantbraç distal: 17 (2%).
- En 8 casos (16%) van patir més d'una fractura, però aquestes no es van considerar en l'anàlisi.

3.- Els factors de risc (inclosos en l'eina FRAX), que en aquesta tesi han mostrat associació amb la fractura per fragilitat als 10 anys han estat:

- L'edat, com més edat més risc de fractura.
- L'antecedent de fractura prèvia mostra una associació positiva per a noves fractures.
- Tenir un diagnòstic d'osteoporosi en la densitometria (DXA) basal es correlaciona positivament amb patir una fractura i a l'inrevés, tenir una densitometria (DXA) normal a no tenir fractura.
- L'haver tingut caigudes l'any anterior es correlaciona amb patir fractura.

4.- La capacitat discriminativa de l'eina FRAX (o capacitat per estratificar el grau de risc de patir fractura en dones), mesurat per l'AUC per fractura principal ha estat:

Cohort de 770 dones:

- Una AUC de 0,693 per FRAX sense DMO.
- Una AUC de 0,716 per FRAX amb DMO del coll femoral.
- La densitometria (DXA) amb valors d'osteoporosi mostra una AUC de 0,661.

Cohort de 816 dones:

- Una AUC de 0,736 per FRAX sense DMO.
- Una AUC de 0,733 per FRAX amb DMO del coll femoral.
- La DXA amb valors d'osteoporosi mostra una AUC de 0,697.

5.- La capacitat predictiva de l'eina FRAX per detectar dones que patiran fractura osteoporòtica (o concordança), mesurada per la ràtio entre les fractures observades i les fractures previstes de l'eina ha estat:

Cohort de 770 dones:

- Per fractura principal amb FRAX sense DMO: ràtio de 2,4.
- Per fractura principal amb FRAX amb DMO (coll femoral): ràtio de 2,3

Cohort de 816 dones:

- Per fractura principal amb FRAX sense DMO: ràtio de 1,72.
- Per fractura principal amb FRAX amb DMO (coll femoral): ràtio de 1,61

6.- En l'anàlisi econòmica, la proposta d'utilitzar els llindars de FRAX detectats en les dones en la cohort FRIDEX seria cost-efectiva perquè:

- Reduiria el 82,5% de les densitometries òssies (DXA) que es demanen.
- Reduiria el 35,5% dels tractaments per a l'osteoporosi que s'indiquen.
- Aconseguiria un estalvi econòmic global del 28,7% de la despesa sanitària actual per a aquests conceptes.

Els promotors de l'eina FRAX aconsellen adaptar els criteris de risc de l'eina a cada país. Segons les anàlisis fetes en aquesta tesi, sobre el comportament de FRAX en la cohort FRIDEX de dones espanyoles, es aconsellable fer ajustos en l'eina abans de la seva utilització generalitzada en dones espanyoles. D'acord amb la tendència internacional, s'aconsella estratificar les persones en 3 nivells de risc de patir fractura en els propers 10 anys. Els resultats d'aquesta tesi mostren que:

**Els llindars**, o valors de risc de fractura de l'eina FRAX, que permeten estratificar el risc absolut de patir fractura principal són:

- Risc baix: <5%, que correspon al 82,5% de la mostra.
- Risc intermedi: <7,5% i >5%, que correspon al 8,9% de la mostra.
- Risc alt: >7,5%, que correspon al 8,6% de la mostra.

És necessari continuar les investigacions en cohorts de població general dels diferents territoris, per contrastar els resultats descoberts en aquesta tesi.



## **F. BIBLIOGRAFIA**

## Bibliografia

1. Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O'Dowd K. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev.* 1985;7:178-208.
2. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report 2008. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK.
3. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2011;12:30.
4. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX™ tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2012;13:204.
5. Azagra R, Roca G, Zwart M, Encabo G. Differences in the predictive values of the FRAX™ tool between the Spanish and United Kingdom population and considerations about the intervention threshold. *Med Clin (Barc).* 2011;137:713-4.
6. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado, E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2013. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.
7. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Fina F, Alzamora M, Baena-Díez J, Martínez D, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2012;13:7979.
8. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, et al. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res.* 2013; 28:2317-2324.

9. Leslie WD, Morin SN. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):440-6.
10. Azagra R, Zwart M, Puchol N, Aguyé A, Puente A, Gené E. Incidència de fractures en persones majors de 50 anys i factors associats registrats en l'història clínica electrònica d'atenció primària. *Butlletí: Vol 30: Iss 2, Article 2*. 2012. Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol30/iss2/2>.
11. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726-33.
12. Ahlborg HG, Rosengren BE, Järvinen TL, Rogmark C, Nilsson JA, Sernbo I, et al. Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women - secular trends over 30 years. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010; 11:48-54.
13. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; 35:375-82.
14. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometria en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:86-8.
15. Díaz-Curiel M, Turbí C, Rapado A, García J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 1997;6:129-32.
16. Looker AC, Melton III LJ, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and Trends in Low Femur Bone Density Among Older US Adults: NHANES 2005–2006 Compared With NHANES III. *J Bone Miner Res*. 2010;25:64-71.
17. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-7.
18. Santamaría Fernández S, Miralles F, Ruiz Serrato A, García Alegría J, Ruiz Cantero A, García Ordoñez MA, et al. Prevalence of thoracic vertebral fractures in Spanish patients hospitalized in Internal Medicine Departments. Assessment of the clinical inertia.

(PREFRAMI study). *Eur J Intern Med.* 2012;23:44-7.

19. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010-8.

20. Naves Díaz M, Díaz-López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata-Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 2000;115:650-3.

21. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2003;14:520-4.

22. Hooven FH, Adachi D, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009;20:1107-16.

23. Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S, et al. ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:357-65.

24. Azagra R, Prieto-Alhambra D, Encabo G, Casado E, Aguyé A, Díez-Pérez A, en representación del grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2011;136:613-619.

25. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008;42:278-85.

26. Instituto de Información Sanitaria. Estadísticas comentadas: La Atención a la Fractura de Cadera en los Hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) [Publicación en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>. Accés a març de 2011.

27. Henández 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. *Osteoporos Int.* 2006;17:464-70.
28. Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Álvarez S, et al. ECOSAP. Fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 2006;127:401-4.
29. Herrera A, Martínez AA, Fernández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006;30:11-4.
30. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper A, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int.* 2014;25:1267-74.
31. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16 Suppl 2:S3-7.
32. Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2010;21:53-60.
33. Court-Brown C, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury.* 2006;37:691-7.
34. 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 Comm Health.* 1995;49:87-93.
35. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al. Incidence of Limb Fracture across Europe: Result from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002;13:565-71.
36. Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int.* 2008;19:429-35.

37. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int.* 2009;20:1131-40.
38. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2010;21:381-9.
39. Neuprez A, Johansson H, Kanis JA, McCloskey EV, Odén A, Bruyère O, et al. A FRAX model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Rev Med Liege.* 2009;64:612-9.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Dawson-Hughes B, Melton LJ III, McCloskey EV. The effects of a FRAX revision for the USA. *Osteoporos Int.* 2010; 21:35-40.
41. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, for the Manitoba Bone Density Program. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res.* 2010; 25:2350-8.
42. Roig D, Gómez C, Hoces C, Nolla JM. Registro de fractura calculado con el índice FRAX en pacientes con osteoporosis tratados y no tratados. *Med Clin (Barc).* 2009;134:189-93.
43. Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2:1:5-6.
44. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11:660-71.
45. 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.
46. 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.

47. Del Río Barquero L, Tebé Cordero C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargés Carreras M, Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;2:85-94.
48. Naranjo A, Ojeda S. FRAX español: se hace camino al andar. *Med Clin (Barc).* 2014. doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.011.
49. Richards M. Extent and causes of international variations in drug usage. A report for the Secretary of State for Health by Professor Sir Mike Richards CBE. London: Central Office of Information; 2010.
50. Guerra MM, Rodríguez JB, Puga E, Charle MA, Gómes CS, Preigueiro A, et al. Incidencia de la fractura de cadera osteoporótica en Galicia en relación con la dispensación de medicamentos con indicación en su prevención y tratamiento. *Aten Primaria.* 2011;43:82-8.
51. Aguado MP, Vázquez M. Actualización del Consenso de Osteoporosis de la Sociedad Española de Reumatología: una oportunidad perdida. *Reumatol Clin.* 2012;8:229-30.
52. National Institute for Health and Care Excellence Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE clinical guideline 146. 2012. London, England.
53. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
54. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, Technical Report Series. Geneva: WHO; 1994:843.
55. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group: Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre. Sheffield. UK: University of Sheffield; 2007.
56. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1033-46.

57. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, National Osteoporosis Guideline Group: Case finding for the management of osteoporosis with FRAX™ assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19:1395–1408. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2009;20:499-502.
58. Gómez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narváez J, Nolla JM. Evaluación de una propuesta de criterios de indicación de densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas españolas basados en la herramienta FRAX. *Med Clin (Barc).* 2013;140:439-40.
59. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Manitoba Bone Density Program: spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physical-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011;22:839-847.
60. 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. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1002-9.
61. Casado E, Caamaño M, Sánchez-Bursón J, Salas E, Malouf J, Rentero ML, Herrero-Beaumont G. Management of the patient with a high risk of fracture in clinical practice. Results from a survey of 174 Spanish Rheumatologists. (OSTEOPAR project). *Reumatol Clin.* 2011;7:305-13.
62. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD: 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.
63. Azagra R, Zwart M, Aguyé A, Encabo G: Precautions required on using the predictive thresholds of the FRAX™ tool to decide the need for an axial bone density scan in the Spanish population. *Aten Primaria.* 2012;44:183-4.
64. Tebé C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, di Gregorio S, et al. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. *Gac Sanit.* 2011;25:507-12.
65. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A: Probability of fractures predicted



by FRAX™ and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373-7.

66. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Does Osteoporosis Therapy Invalidate FRAX for Fractures Prediction?. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1243-51.

67. Zwart M, Azagra R, Encabo G, Aguye A, Roca G, Güell S, et al. Measuring health-related quality of life in men with osteoporosis or osteoporotic fracture. *BMC Public Health*. 2011;11:775.

68. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:11.

69. González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Marín F. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:517-9.

70. Baena-Díez JM, Grau M, Sánchez-Pérez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernández-Ibáñez MR: The REGICOR-calibrated function provides a better classification of high-risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1134-40.

71. Gil-Guillén V, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellán-Alemán J, et al. Grupo de investigación del estudio Mediterránea: Evaluation of cardiovascular risk in the cross-sectional phase of the Mediterranean Study. *Rev Clin Esp*. 2009;209:211-20.

72. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, López A, Isasi C, Landa J, Nishishinya B. Guía de práctica clínica sobre menopausia: evaluación del riesgo de fractura y cribado de la osteoporosis (parte 2). *Aten Primaria*. 2005;36:9-15.

73. Vázquez M: Osteoporosis: la crisis de un paradigma. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:206-7.

74. Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, et al. Construction

and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: Results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int.* 2011;22:1873-83.

75. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.

76. Ministerio de Ciencia e Innovación Análisis coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis en España. IPE 63/2010. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, 2010.

77. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.

78. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1109-17.

79. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.

80. Fraser LA, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX™ tool: A population-based report from CaMos. *Osteoporos Int.* 2011;22:829-37.

81. Tosteson AN, Melton 3rd LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008;19:437-47.

82. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX™ in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2012;23:2579-89.

83. Escorial-Moya C, Montoya-García MJ, Vázquez-Gámez MA, Giner-García M,

Miranda-Díaz C, Pérez-Cano R. Se fracturan la cadera los hombres y las mujeres ante los mismos factores de riesgo? Rev Clin Esp. 2011;211:495-503.

84. Lalmohamed A, Welsing PM, Lems WF, Jacobs JW, Kanis JA, Johansson H, et al. Calibration of FRAX™ 3.1 to the Dutch population with data on the epidemiology of hip fractures. Osteoporos Int. 2012;23:861-9.

85. Piscitelli P, Chitano G, Johansson H, Brandi ML, Kanis JA, Black DM. Updated fracture incidence rates for the Italian version of FRAX™. Osteoporos Int. 2013;24:859-66.

## **G. APÈNDIX**

## G. APÈNDIX

G1. Azagra R, **Roca G**, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. ***Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in Spanish population: validation of the WHO FRAX™ tool in Spain.*** BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12:30. doi: 10.1186/1471-2474-12-30.

Factor Impacte **1,577**

G2. Azagra R, **Roca G**, Encabo, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. ***FRAX™ tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort.*** BMC Musculoskeletal Disorders. 2012;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204.

Factor Impacte **1,875**

G3. Azagra R, **Roca G**, Zwart M, Encabo G. ***Diferencias en los valores predictivos de la herramienta FRAX® entre la población española y del Reino Unido y consideraciones sobre el umbral de intervención.*** Med Clin (Barc). 2011;137:713–714. doi: 10,1016/j.medcli.2011.03.021

Factor Impacte **1,385**

G4. Azagra R, **Roca G**, Martín-Sánchez JC, Casado, E, Encabo G, Zwart M, et al. ***Umbrals de FRAX® para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española.*** Med Clin (Barc). 2014. doi.org/10.1016/j.medcli.2013.

Factor Impacte **1,399**

## **H. ACRÒNIMS**

## H. ACRÒNIMS

<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>AATRM</b>	Agència Avaluació Tecnologia i Recerca Mèdiques
<b>AP</b>	Atenció Primària
<b>AUC</b>	Area Under Curve
<b>CaMOS</b>	Canadian Multicentre Osteoporosis Study
<b>CAP</b>	Centre Atenció Primària
<b>CAROC</b>	The Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada
<b>CF</b>	Coll de fèmur
<b>CRFs</b>	Clinical Risk Factors of Osteoporotic Fracture
<b>DOES</b>	Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study
<b>DOG</b>	Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya
<b>DMO</b>	Densitat mineral òssia
<b>DS</b>	Desviació estàndard
<b>DXA</b>	Dual energy X-ray Absorptiometry
<b>ECOSAP</b>	Ecografia Ósea en Atención Primaria
<b>EPOS</b>	European Prospective Osteoporosis Study
<b>EVOS</b>	European Vertebral Osteoporosis Survey
<b>ExpFx</b>	Fractures esperades
<b>€</b>	Euro
<b>FR</b>	Factor de Risc
<b>FRAX</b>	Fracture Risk Assessment tool
<b>FRIDEX</b>	Cohort Factors de Risc de fractura i Densitometria dual de raig X
<b>Fx</b>	Fractura
<b>GROIMAP</b>	Grup de Recerca en Patologia Osteoarticular i Musculoesquelètica en Atención Primària
<b>IC</b>	Interval de confiança
<b>ICS</b>	Institut Català de la Salut
<b>IDIAP</b>	Institut Universitari d'Investigació en Atención Primària Jordi Gol
<b>IMC</b>	Índex de masa corporal
<b>ISCD</b>	International Society for Clinical Densitometry

<b>ISCI-MS</b>	Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Ciencia y Innovación
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOF</b>	National Osteoporosis Foundation
<b>NOGG</b>	National Osteoporosis Guideline Group
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>ObsFx</b>	Fractures observades
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>OP</b>	Osteoporosi
<b>QFR</b>	Qüestionari Factors de Risc
<b>QT-TQ</b>	Qüestionari telefònic
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristics
<b>REGICOR</b>	Registre Gironí del Cor
<b>RETICEF</b>	Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad
<b>RR</b>	Risc relatiu
<b>RU</b>	Regne Unit
<b>SEIOMM</b>	Sociedad Española Investigación Ósea y Metabolismo Mineral
<b>SP</b>	Spain
<b>STROBE</b>	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology.
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>UBE</b>	Unitat de Beguda Estàndard i equival a 10 grams d'alcohol
<b>USR-MN</b>	Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord
<b>VPP</b>	Valor Predictiu Positiu
<b>VPN</b>	Valor Predictiu Negatiu
<b>TF</b>	Total Fèmur
<b>T-score</b>	Valor en mg/cm <sup>2</sup> de la concentració d'hidroxiapatita del coll femoral
<b>WEB</b>	World Wide Web
<b>Z-score</b>	És el número de desviacions estàndard de promig en una persona de la mateixa edat



# **I. AGRAÏMENTS I DEDICATÒRIES**

## I. AGRAÏMENTS I DEDICATÒRIES

Al Professor Rafael Azagra, per despertar l'interés en aquesta línia de recerca i tutoritzar el període de doctorand, també per la seva generositat, perseverança i ajut constant en l'elaboració d'aquesta tesi. Admiro la seva capacitat i sistèmatica de treball perquè han estat un estímul constant per a la seva continuïtat.

Al Professor Adolf Díez, per l'estímul i suport en aquesta línia de treball, per la seva tutorització, i també per facilitar la recerca dins del Grup de Recerca Musculoesquelètica de l'IMIM de l'Hospital del Mar i compartir-la amb el primer nivell d'atenció de salut.

Als companys que participen en el grup GROIMAP: Amada Aguyé, Enrique Casado, Miguel A. Díaz, Yolanda Fernández, Manuela Fuentes, Emili Gené, Sílvia Güell, Milagros Iglesias, Francesc López, Juan Carlos Martín, Sergi Ortiz, Núria Puchol, Jesús Pujol, Victòria Sabaté, Pilar Sancho, Sílvia Solà, Anna Vilaseca i Marta Zwart. Agrair-los la seva col·laboració, i especialment a la Dra. Gloria Encabo, del Departament de Medicina Nuclear de l'Hospital de la Vall d'Hebron per la seva paciència, i ajut durant el període de cerca de dades.

A la Universitat Autònoma de Barcelona, i a la Unitat Docent de l'Hospital del Mar, pel període de pregrau i pel període de doctorand, i per les facilitats donades. També a la Universitat Internacional de Catalunya i als seus professionals docents per l'aportació de coneixements durant el període d'estudis del tercer cicle.

A la Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord de l'IDIAP Jordi Gol, Unitat de Sabadell (ICS), i especialment al seu coordinador Dr. Pere Toran i al Dr. Josep Maria Manresa, per la seva implicació en les tasques de publicació dels diferents articles. A la senyora Carme Pérez-Ventana, bibliotecària de l'Hospital de Terrassa per la seva disposició i professionalitat a l'hora de les cerques bibliogràfiques, i a la senyora Montserrat Claret, pel suport lingüístic.

Als professionals del CAP Can Deu de Sabadell, amb un record especial a l'impulsor d'aquest, al Dr. Josep Maria Plans (RIP), per descobrir-me la importància de l'entorn humanístic i comunitari de l'atenció primària; als professionals del CAP Terrassa Nord, per la seva capacitat crítica, pel treball en equip, i per l'interès en la recerca; i als companys del CAP Sant Llätzer, centre de salut, en què he desenvolupat la major part de

la meva trajectòria professional, pel seu bon fer, i per l'intercanvi d'experiències del dia a dia professional, i especialment en aquest temps tan complex per a la pràctica professional de l'especialitat.

Als meus pares (Genís (RIP), i Rosa), pel seu esforç, constància i transmissió de valors en la meva educació personal. A l'Angelina, i al Roger, per la paciència en la preparació d'aquesta tesi, i a la resta de la família i amics per la seva comprensió i suport.

I finalment, vull agrair especialment a tots els pacients, que m'han fet confiança durant la meva trajectòria professional, perquè m'han proporcionat els altres coneixements i el bagatge necessari que no donen els llibres ni les escoles de Medicina.

**El que hem  
d'aprendre a fer,  
ho aprenem fent-ho.**  
Aristòtil (Filòsof grec)