

Validació del model predictiu de fractura major osteoporòtica FRAX en una cohort històrica de dones espanyoles

Cristian Tebé¹, Luís Miguel del Río^{3,4}, Silvana Di Gregorio^{3,4}, Lidia Casas^{2,5,6}, Maria-Dolors Estrada^{1,2}, Anna Kotzeva^{1,2}, Mireia Espallargues^{1,2}

¹Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS). Barcelona; ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); ³CETIR Grup Mèdic. Barcelona; ⁴Red de Envejecimiento del Carlos III (RETICEF); ⁵Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL). Barcelona; ⁶Institut de Recerca Hospital del Mar (IMIM). Barcelona.

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

Introducció

L'osteoporosi, segons la definició consensuada el 2001, és «un trastorn de l'esquelet caracteritzat per una alteració de la resistència òssia, que predispone a un major risc de fractures. La resistència de l'os reflecteix principalment la integració de la densitat òssia i la qualitat de l'os»¹. L'eina validada i acceptada internacionalment per a la valoració de la densitat mineral òssia (DMO) és la densitometria òssia (DO) per absorciometria de doble feix de raigs X (DXA)². El 1994 l'Organització Mundial de la salut (OMS)³ va adoptar l'escala de puntuació T per classificar a les dones en funció de la mesura quantitativa de la DMO: normal (T-score > -1), osteopènia (T-score ≤ -2,5 i -1 > T-score) i osteoporosi (T-score ≤ -2,5). La seva publicació va suposar un important avenç en la investigació i maneig clínic de l'osteoporosi, encara que els criteris diagnòstics proposats per l'OMS han demostrat ser poc vàlids per a la predicció de fractures⁴. La dificultat recau en que la DXA posseeix una baixa sensibilitat i un valor predictiu de fractura baix⁵.

A Espanya, un 35% de les dones majors de 50 anys i fins a un 52% de les majors de 70 anys tenen una DMO que compleix els criteris de l'OMS d'osteoporosi^{3,6}. A més, 100.000 fractures a l'any són considerades per fragilitat⁷. Aquestes són les fractures produïdes per un baix impacte, com ara una caiguda des d'una altura corresponent a la bipedestació. L'eina FRAX[®] fou desenvolupada pel Centre Col·laborador de Malalties Metabòliques Òs-

sies de l'OMS per avaluar el risc de fractura en homes i dones de 40 a 90⁸ anys. L'algoritme de l'eina no és públic, tot i que els interessats en emprar-la poden fer servir una aplicació web (disponible a: www.shef.ac.uk/FRAX) per calcular la probabilitat a 10 anys de fractura de maluc i fractura osteoporòtica major (avantbraç, húmer proximal, columna vertebral clínica o fractura de maluc).

Els factors de risc utilitzats per FRAX per a calcular la probabilitat a 10 anys de fractura són l'edat, el sexe, l'índex de massa corporal, els antecedents de fractura osteoporòtica prèvia, la història de fractura de maluc a la mare, el consum de tabac, l'ús de glucocorticoides orals durant més de 3 mesos, l'artritis reumatoide, altres causes d'osteoporosi secundària, el consum d'alcohol per dia mesurat en unitats d'alcohol (8-10 g d'alcohol) i la densitat mineral òssia mesurada al coll del fèmur (DMO). Aquest darrer factor és opcional, però millora el rendiment de l'eina.

Les diferències existents entre països o regions en la incidència de fractura de maluc o en l'esperança de vida contribueixen a l'heterogeneïtat en la probabilitat de fractura d'aquestes poblacions^{9,10}. Per aquest motiu és important, i així ho defensen els propis autors, validar el FRAX en cohorts locals abans de generalitzar el seu ús clínic. Per exemple, als EUA els estudis de validació local van portar a un recàlcul dels pesos dels diferents factors del model¹¹.

La versió espanyola del FRAX es va calibrar amb les dades de mortalitat d'Espanya i les dades d'incidència de fractura de maluc estimades en estudis duts a terme a Barcelona, Sevilla, Madrid, Canàries, Cantàbria i Zamora. La representativitat d'aquestes cohorts ha estat qüestionada, principalment per l'escàs nombre d'individus inclosos¹² i per la gran variabilitat existent en la incidència de fractures entre les diferents comunitats autònomes espanyoles¹³.

Fins on arriba el nostre coneixement, actualment a l'estat espanyol hi ha 4 estudis en curs (ECOSAP¹⁴, FRI-DEX¹², FRODOS¹⁵ i ESOSVAL-R¹⁶), que s'espera contribueixin a la validació de l'eina. Una publicació¹⁷ recent de

Correspondència: Cristian Tebé Cordero
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)
C/ Roc Boronat, 81-95, 2a planta
08005 Barcelona
Tel. 935 513 898
Adreça electrònica: ctebe@aatrm.catsalut.cat
Pàgina web: www.aatrm.net

l'estudi ECOSAP, amb un seguiment de 3 anys, posava de manifest que el FRAX subestima les fractures osteoporòtiques. No obstant això, l'estudi no recollia dades de fractures vertebrals i la informació sobre la DMO no estava disponible.

L'objectiu d'aquest treball ha estat avaluar la capacitat predictiva del FRAX espanyol pel que fa a la fractura osteoporòtica major (avantbraç, húmer proximal, columna vertebral clínica o fractura de maluc) en una cohort de dones d'entre 40 i 90 anys amb indicació de DO i un seguiment de 10 anys.

Mètodes

La font d'informació d'aquest estudi va ser el registre informatitzat del Departament de Densitometria de CETIR, on s'emmagatzemen les dades de les pacients que van a realitzar-se una DO per derivació facultativa. Aquestes dones formen una cohort històrica de dones de 40 a 90 anys d'edat residents a l'àrea metropolitana de Barcelona¹⁸. El disseny de l'estudi correspon a una mostra de dones de la cohort retrospectiva CETIR amb un seguiment fins a 10 anys o bé fins a presentar una fractura per fragilitat.

Les DO es van dur a terme per tècnics formats d'acord amb els protocols dels diversos dispositius emprats: Lunar Corporation, GE Healthcare Madison WI, EUA (models: Advance, Expert i Prodigy). Els resultats de la DO van ser classificats usant el T-score de la DMO al coll del fèmur en 3 categories d'acord a les recomanacions de l'OMS: normal, osteopènia i osteoporosi. A més, a cada visita el personal sanitari entrenat va realitzar una entrevista on es recollien dades demogràfiques, antropomètriques (per medicació), antecedents personals i familiars de fractures per fragilitat o osteoporosi, altres comorbiditats, història gineco-obstètrica, qüestions lligades a l'estil de vida i una enquesta validada sobre consum de calci¹⁹.

La localització i la causa de les fractures van ser reportades per les participants, i no foren confirmades per estudis d'imatge. Només van ser incloses les fractures d'avantbraç, d'húmer proximal, de columna vertebral o de maluc com a resultat d'un traumatisme de baixa intensitat²⁰.

Les anàlisis estadístiques

Les característiques basals de les participants van ser descrites mitjançant la mitjana i la desviació estàndard (DE) per a les variables contínues, i mitjançant freqüències i percentatges per a les variables categòriques.

El model FRAX fou avaluat en termes de la seva capacitat de calibratge i discriminació. Per a mesurar la capacitat de calibratge es tingué en compte la suma de la probabilitat a 10 anys de fractura per a cada dona segons el model per estimar les fractures esperades, mentre que les

fractures observades foren el nombre total de fractures observades en les dones incloses a l'estudi. La mostra fou dividida en decils de risc per calcular el nombre de fractures observades i esperades en cada grup i per posar a prova la hipòtesi d'igual distribució mitjançant la prova de bondat d'ajust de Hosmer-Lemeshow. A més, es va calcular la raó entre les fractures observades i les esperades (O/E) i el seu interval de confiança al 95% (IC95%). La discriminació ens parla de la capacitat del model per diferenciar els pacients amb una elevada probabilitat de patir una fractura i els que no. L'àrea sota la corba característica de funcionament del receptor (AUC ROC) quantifica aquesta mesura. Els valors propers a 0,5 indiquen una nul·la capacitat per discriminar, mentre que els propers a 1 indiquen màxima capacitat. Addicionalment es van realitzar anàlisis de sensibilitat per grups d'edat (menors de 55 anys, 55 a < 65 anys, 65 a < 75 anys i ≥ 75 anys), en funció dels resultats de la DMO (normal, osteopènia i osteoporosi), i per antecedents personals de fractura. Tant el tractament de les dades com les anàlisis estadístiques es van realitzar amb el programari estadístic STATA 11.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

Resultats

La cohort de CETIR consta de 49.735 dones amb una DO, una entrevista basal i almenys una visita de seguiment. Es va seleccionar una mostra aleatòria de 2.086 dones d'aquesta cohort. D'aquestes, 355 tenien almenys una enquesta de seguiment 10 anys després de la seva inclusió o hi constava en el seguiment una fractura osteoporòtica major posterior a la visita basal. La resta (1.731 dones) van ser contactades per telèfon. La cohort final va estar composta per 1.231 dones, després de l'exclusió de les 533 dones que no responien al telèfon, 189 dones amb un número de telèfon equivocat, 28 dones que no volien participar, i 105 dones per altres raons (Figura 1).

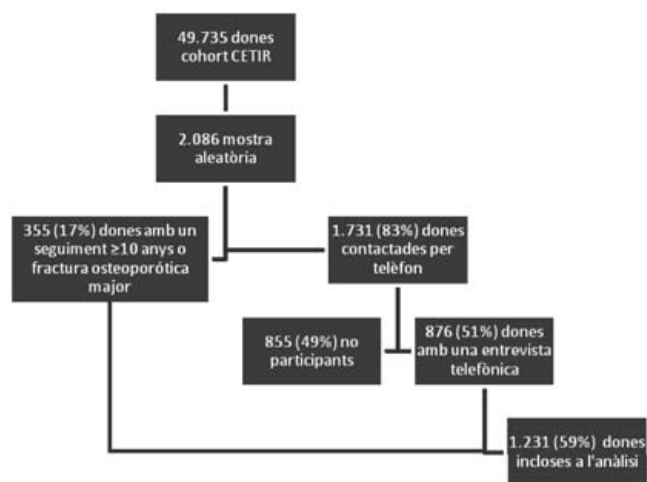


FIGURA 1. Dones incloses a l'estudi

Les característiques basals de les dones incloses no eren diferents de les no incloses [no es mostren dades], excepte pel fet que les dones incloses eren significativament més joves ($p < 0,05$). La mitjana de seguiment va ser 10,95 anys (rang interquartil 0,52), que és l'equivalent a 12.015,71 dones-anys de seguiment. L'edat mitjana va ser de 56,8 anys (DE 7,8) i el 82% de les dones eren menors de 65 anys d'edat. Un 23,5% de les dones tenia història familiar d'osteoporosi i/o fractura osteoporòtica major, i el 15% havia patit almenys 1 fractura osteoporòtica prèvia. La mitjana de T-score en aquesta població va ser de -1,4 (DE 1,1), i el 16% de les dones van ser classificades en el grup amb osteoporosi (T-score $< -2,5$). Una descripció dels principals factors de risc de fractures osteoporòtiques (característiques basals) per grups d'edat es mostra a la Taula 1.

Un total de 222 dones (18,1%) van informar, com a mínim, d'una fractura osteoporòtica major durant el seguiment, amb una incidència de 19 fractures per cada 1.000 dones-any. Les fractures més freqüents van ser la d'avantbraç i columna (106 i 78 dones, respectivament), la fractura d'húmer es va informar en 25 dones i la fractura de maluc en 13 dones. La incidència de fractura per grups d'edat va ser de 14 casos (IC95%: 10-17) per cada

1.000 dones-any en les menors de 55 anys, 19 (IC95%: 15-23) per cada 1.000 dones-any en les de 55 a 64 anys, 28 (IC95%: 21-36) per 1.000 dones-any en les de 65 a 74 anys d'edat, i 67 (IC95%: 28-125) per 1.000 dones-any en les majors de 75 anys.

La Taula 2 mostra els estadístics de calibratge i discriminació del FRAX per al total de les fractures osteoporòtiques majors. El nombre de fractures observades va ser de 3,9 vegades major que el nombre esperat (IC95%: 3,4-4,5). Les anàlisis de sensibilitat estratificades per l'edat, la DMO i fractures prèvies van mostrar raons O/E de més de 2 vegades, estadísticament significatives ($p < 0,05$) en tots els grups. Anàlisis addicionals per decils (Taula 3) van mostrar una menor raó O/E en els decils d'alt risc, i la prova de Chi² va ser estadísticament significativa ($p < 0,0001$). Pel que fa a la discriminació, les AUC ROC per fractura osteoporòtica major van ser del 61% (IC95%: 57%-65%) (Figura 2). En les anàlisis estratificades per l'edat, la DMO i la fractura prèvia, les AUC ROC foren entre un 47% en les dones ≥ 75 anys d'edat a un 63% en el grup amb la menor densitat mineral òssia (osteoporosi).

El FRAX fou desenvolupat per estimar el risc de fractura en persones que no prenen medicaments receptats per a l'osteoporosi. A les dones entrevistades per telèfon,

TAULA 1. Característiques basals de les dones incloses

	< 55 anys (n = 542)		55- < 65 anys (n = 463)		65- < 75 anys (n = 215)		≥ 75 anys (n = 11)	
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE
Índex de massa corporal (kg/m ²)	26,2	4,0	26,8	3,7	27,1	3,7	27,0	4,1
Menarquia (anys)	12,8	1,5	13,2	1,7	13,3	1,7	13,6	1,9
Menopausa (anys)	45,3	5,1	47,2	5,8	47,6	5,9	47,2	7,4
Nombre de gestacions > 6 mesos	2,2	1,4	2,4	1,5	2,1	1,6	3,0	1,4
Consum de calci (mg/dia)	825,4	309,1	804,4	276,2	765,0	239,0	757,3	334,2
T-score	-1,0	1,0	-1,6	1,0	-2,2	0,8	-2,6	0,6
	n	%	n	%	n	%	N	%
Fractura prèvia	49	9,0	77	16,6	56	26,1	3	27,3
Història familiar d'osteoporosi/fractura ^a	134	24,7	114	24,6	41	19,1	0	0,0
Índex de massa corporal < 20 kg/m ²	16	3,0	9	1,9	4	1,9	1	9,1
Artritis reumatoide	3	0,6	4	0,9	2	0,9	0	0,0
Osteoporosi secundària	8	1,5	14	3,0	7	3,3	0	0,0
Nul·lípara	47	8,7	51	11,2	34	15,6	1	9,1
Alletament ≥ 3 mesos	301	55,5	292	63,1	138	64,2	10	90,9
Glucocorticoides	14	2,6	18	3,9	9	4,2	0	0,0
Consum de calci < 500 mg/dia	35	6,6	48	10,5	19	9,0	3	27,3
Sedentària	374	69,0	341	73,7	167	77,7	9	81,8
Fumador actual	58	10,7	19	4,1	4	1,9	0	0,0
DMO coll del fèmur								
Osteopènia	254	46,9	271	58,5	105	48,8	4	36,4
Osteoporosi	29	5,4	73	15,8	90	41,9	7	63,6

^aHistòria familiar d'osteoporosi i/o fractura osteoporòtica major.

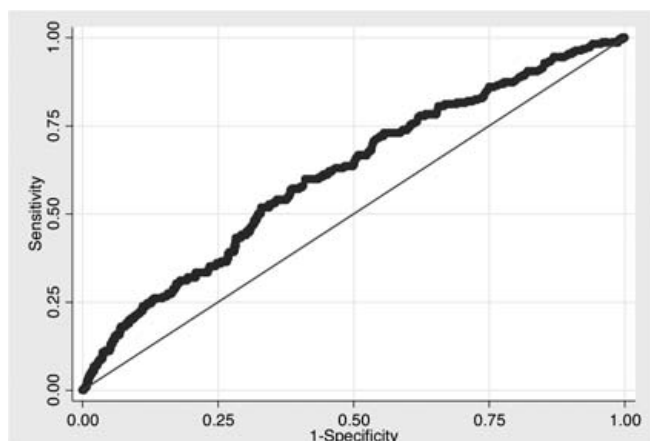


FIGURA 2. Àrea sota la corba ROC del model FRAX de fractura osteoporòtica major

se'ls va preguntar sobre el tractament per a l'osteoporosi que havien rebut en els darrers 10 anys. Unes 436 (35,4%) dones van afirmar haver rebut algun tractament per a l'osteoporosi (bifosfonats en el 78% dels casos). La taxa de fractura va ser significativament major en les dones sense tractament per a l'osteoporosi que en les dones en tractament (23,4% enfront del 8,3%, $p < 0,001$). D'altra banda, la relació O/E també va ser major per a aquelles que no havien rebut cap tractament per a l'osteoporosi en els darrers 10 anys (O/E 5,1, IC95%: 4,4-5,8) que per a les que sí que n'havien rebut (O/E 1,8, IC95%: 1,3-2,5).

Discussió

El model FRAX subestima el risc de fractura osteoporòtica major en la nostra cohort. Aquesta subestimació fou menor en les dones majors de 65 anys i en dones amb

osteoporosi confirmada per DO o amb una fractura prèvia.

Els estudis de validació en altres països han mostrat que les versions locals del model poden tenir limitacions quant al seu rendiment predictiu. Un d'aquests estudis, realitzat per Ensrud et al²¹, es va basar en una cohort prospectiva de 6.252 dones majors de 65 anys amb una mitjana de seguiment de gairebé 7 anys. L'estudi va comparar la capacitat predictiva del FRAX amb models alternatius basats en la DMO al coll del fèmur i només l'edat o amb la DMO al coll del fèmur i antecedents de fractura. Els resultats van suggerir que FRAX no oferia un rendiment predictiu superior en comparació amb aquests altres models. Aquests resultats són consistents amb els informes de l'estudi de desenvolupament i validació de FRAX⁸, que van demostrar que el rendiment predictiu de FRAX de fractura de maluc era una mica millor que el d'un model basat només en la DMO, i que la capacitat de discriminació d'ambdós era semblant.

Un altre estudi prospectiu, realitzat per Sandhu et al²² amb una mostra de 144 dones i 56 homes procedents d'Austràlia amb mitjana de seguiment de quasi 4 anys, va comparar la capacitat predictiva del FRAX Regne Unit, del FRAX EUA, i del model de Garvan²³. Els resultats van mostrar que el model FRAX presentava un bon resultat en dones, però va tenir un rendiment deficient en els homes especialment pel que respectava a la seva capacitat predictiva. Segons els autors, les diferències podrien haver estat a causa del reduït nombre d'homes, en comparació amb les dones, que es van incloure en els estudis de desenvolupament del FRAX. Diferències relacionades amb el sexe podrien, per tant, també existir en països amb diferents incidències regionals de fractures. Atès que la incidència

TAULA 2. Estadístics de calibratge i discriminació del model FRAX de fractura osteoporòtica major

	n	Observada		Esperada		Calibratge			Discriminació		
		Fx	No Fx	Fx	No Fx	O/E	95% CI		AUC	95% CI	
Dones	1.231	222	1.009	56,84	1.174,16	3,99	3,42	4,46	0,61	0,57	0,65
Edat											
40- < 55 anys	543	74	469	13,48	529,52	5,49	4,37	6,89	59,69	52,57	66,82
55- < 65 anys	463	87	376	21,31	441,69	4,08	3,31	5,04	58,19	51,12	65,25
65- < 75 anys	215	56	159	20,48	194,52	2,73	2,10	3,55	50,79	41,41	60,17
≥ 75 anys	11	6	5	1,57	9,43	3,18	1,32	7,63	46,67	6,82	86,51
DMO											
Normal	398	47	351	8,37	389,63	5,61	4,22	7,47	53,66	44,81	62,51
Osteopenia	634	125	509	26,81	607,19	4,63	3,88	5,51	57,12	51,68	62,56
Osteoporosis	199	51	148	21,66	177,34	2,35	1,79	3,10	62,87	53,84	71,90
Fractura basal											
No	1.046	174	872	38,77	1.007,23	4,46	3,84	5,18	59,31	54,71	63,91
Sí	185	49	136	18,07	166,93	2,71	2,05	3,59	61,59	52,27	70,91

Fx: fractura; O/E: observada/esperada; IC: interval de confiança; AUC: àrea sota la corba ROC; DMO: densitat mineral òssia al coll del fèmur.

TAULA 3. Distribució de les fractures observades i esperades pels decils de risc

Decils de risc	Observades	Esperades (FRAX)
1	0,94%	0,12%
2	1,31%	0,16%
3	1,12%	0,18%
4	1,46%	0,23%
5	1,83%	0,28%
6	1,64%	0,35%
7	2,87%	0,46%
8	1,65%	0,57%
9	2,09%	0,80%
10	4,00%	1,82%

de fractura de maluc varia entre territoris a Espanya²⁴, el risc de fractura de maluc pot ser sobreestimat o subestimat en certes regions.

Les fractures osteoporòtiques recollides en aquest estudi van ser informades per les participants, i no sempre van ser confirmades mitjançant estudis d'imatge. Els treballs que avaluen la fiabilitat d'aquesta manera de recollir les fractures en comparació amb els que realitzen confirmació per estudi d'imatge han conclòs que les fractures autoreportades proporcionen una bona estimació de les fractures del maluc i d'avantbraç, però no així de columna²⁵⁻²⁷. No obstant això, el nombre de fractures de maluc i d'avantbraç podria ser aproximadament un 10% menor dels que s'haguessin identificat amb un diagnòstic en proves d'imatge. En tot cas, però, una potencial subestimació del nombre de fractures hauria augmentat la relació O/E i, per tant, la infraestimació del risc per part del model FRAX encara hauria estat major.

Les limitacions de la cohort de CETIR ja foren descrites i discutides en una altra publicació¹⁸. Si bé les seves principals debilitats són la falta de validesa externa (les dones incloses van ser derivades per a una DO per un metge), el biaix de memòria, els errors de classificació, i un biaix lligat als riscos competitiu a causa de l'elevada morbiditat i mortalitat associada amb la fractura de maluc²⁸. A més, en el nostre estudi les dones incloses en l'anàlisi eren significativament més joves que les que no van ser incloses. Malgrat aquestes limitacions, l'estudi té importants punts forts. En primer lloc, la població inclosa en l'estudi va ser clínicament rellevant i no va participar en el desenvolupament del model FRAX, el temps de seguiment fou de 10 anys i van ser incloses totes les fractures osteoporòtiques majors.

El FRAX és una eina d'avaluació del risc de fractura accessible, i malgrat la manca d'estudis de validació, s'està emprant en el nostre context. Exemples d'això inclouen l'avaluació de les diferències en el risc de fractures entre els pacients amb i sense tractament per a l'osteoporosi²⁹, la mesura del risc absolut de fractura en les dones que viuen en zones rurals³⁰, i la comparació de l'aplicació de

diverses guies de pràctica clínica en una mostra de pacients amb fractures osteoporòtiques d'acord amb el model FRAX³¹. En tots aquests estudis es posa de relleu els avantatges d'utilitzar el model, però també assenyalen la manca d'estudis de validació en la població espanyola, i es demana als autors i als lectors un exercici de prudència en la interpretació dels resultats³².

En conclusió, aquest estudi mostra que el rendiment predictiu de FRAX en la població espanyola varia d'acord als factors de risc. El model subestima el risc de fractura osteoporòtica major, especialment en dones amb un baix risc de fractura d'acord amb els factors clínics utilitzats en l'eina FRAX. Les nostres troballes ressalten la necessitat de realitzar més estudis de validació de FRAX en la població espanyola.

Agraïments: Agraïm a M. Millaret i M. Garcia per la seva ajuda en la documentació, E. Bonel i MJ. Garcia de CETIR Centre Mèdic pel treball de camp realitzat. Aquest estudi fou finançat parcialment pel Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud en col·laboració del Instituto Carlos III i l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. El primer i els tres darrers autors d'aquest article pertanyen al grup de recerca RAR (grup de recerca en serveis sanitaris i mesures de resultats), reconegut pel govern de la Generalitat de Catalunya (2005sgr00171).

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.
2. Estrada MD, Ferrer A, Borràs A, Benítez D, Espallargues M. Guia per a la indicació de la densitometria òssia en la valoració del risc de fractura i en el control evolutiu de l'osteoporosi. Actualització desembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006. GPC01/2006.
3. Who Scientific Group. Prevention and management of osteoporosis. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003.
4. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004;164(10):1108-12.
5. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996;312(7041):1254-9.
6. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp. 2003;203(10):496-506.
7. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico. An Sist Sanit Navar. 2003;26 Suppl 3:29-52.
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19(4):385-97.
9. Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. Osteoporos Int. 1994;4(5):253-63.
10. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002;359(9319):1761-7.

11. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ III. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):25-33.
12. Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguye A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:30.
13. Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278-85.
14. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(3):85-9.
15. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, Del Río L, Rosique P, Yáñez A. Relación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres posmenopáusicas. Datos preliminares del estudio FRODOS. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(16):609-14.
16. Sanfélix-Genovés J, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, Giner V, Gil V, Pascual M, et al. Development and validation of a population-based prediction scale for osteoporotic fracture in the region of Valencia, Spain: the ESOSVAL-R study. *Bmc Public Health*. 2010;10:153.
17. 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*. 2011;50:373-77.
18. Tebé C, Espallargues M, Estrada M, Casas L, Del Río L, Di Gregorio S. Análisis de los factores de riesgo y la probabilidad de fractura por fragilidad en una cohorte de mujeres con indicación de densitometría ósea. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2009/04.
19. Musgrave KO, Giambalvo L, Leclerc HL, Cook RA, Rosen CJ. Validation of a quantitative food frequency questionnaire for rapid assessment of dietary calcium intake. *J Am Diet Assoc*. 1989;89(10):1484-8.
20. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):417-27.
21. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2087-94.
22. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int*. 2010;21(5):863-71.
23. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008;19:1431-44.
24. Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278-85.
25. Ismail AA, O'Neill TW, Cockerill W, Finn JD, Cannata JB, Hoszowski K, et al. Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. EPOS Study Group. European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(3):248-54.
26. Honkanen K, Honkanen R, Heikkinen L, Kroger H, Saarikoski S. Validity of self-reports of fractures in perimenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1999;150(5):511-6.
27. Chen Z, Kooperberg C, Pettinger M, Bassford T, Cauley J, LaCroix A, et al. Validity of self-report for fractures among a multiethnic cohort of postmenopausal women: results from the women's health initiative observational study and clinical trials. *Menopause*. 2004;11(3):264-74.
28. Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol*. 2009;170(10):1290-9.
29. Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C, Hoces Otero C, Nolla JM. Riesgo de fractura calculado con el índice FRAX en pacientes con osteoporosis tratados y no tratados. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:189-93.
30. Gómez-Navarro R. Aplicación de la herramienta FRAX(R) para la determinación del riesgo de fractura en mujeres de un ámbito rural. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(3):321-30.
31. Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Rodríguez-Lozano C. Aplicación de las guías clínicas de prevención secundaria de fractura osteoporótica y del índice FRAX en una cohorte de pacientes con fractura por fragilidad. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:290-2.
32. Díez-Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;1:5-6.