



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



CORRESPONDENCIA

El FRAX® español se ajusta más en la predicción de las fracturas femorales que en el resto de fracturas osteoporóticas. Resultados preliminares del estudio FRODOS



The Spanish FRAX® fits better in the prediction of femoral fractures than in the rest of osteoporotic fractures. Preliminary results of the FRODOS study

Sr. Director:

Las fracturas por fragilidad son el objetivo a evitar en la osteoporosis posmenopáusica. Una de las herramientas más conocidas para calcular el riesgo de fractura es el índice FRAX®, acrónimo de *Fracture Risk Assessment Tool*¹. Dicho índice calcula el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas en los próximos 10 años^{2,3}, y desde 2011 la versión española se ha utilizado para 480.000 evaluaciones *on-line*⁴. Los estudios sobre la capacidad predictiva del FRAX® en España coinciden en que las fracturas no femorales observadas son superiores a las esperadas⁵⁻⁷ sugiriendo que el modelo español debería revisarse^{8,9}.

El presente trabajo englobado en el estudio de las Fracturas Osteoporóticas de Osona (FRODOS), un estudio poblacional prospectivo para conocer los factores de riesgo clínico (FRC) de las fracturas en la posmenopausia, tiene como objetivo describir la incidencia de fracturas en las primeras participantes que completaron el seguimiento, y compararla con las fracturas esperadas según el modelo el FRAX® español y el de otros países europeos con diferentes tasas de fracturas.

Se trata de un estudio de cohortes cuyas características se han publicado recientemente^{10,11}. El proyecto consta de una fase basal (2006-2009), y otra de seguimiento (2010-2013), fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitari de Vic, y todas las participantes firmaron un consentimiento informado. En ambas fases se administró un cuestionario con los FRC del FRAX® y se realizó una

densitometría ósea. Los criterios de inclusión fueron cumplir con el rango de edad de 59 a 70 años y residir en la comarca de Osona (Barcelona), y solo se excluyeron a las participantes que no pudieron completar las pruebas. Por consiguiente, participaron mujeres con o sin diagnóstico final o tratamiento para la osteoporosis. De 4.175 mujeres seleccionadas aleatoriamente, 2.968 (71%) completaron la fase basal. De las primeras 1.100 participantes que han finalizado el seguimiento, se analizan los resultados de 839, ya que 261 mujeres tratadas con fármacos antiosteoporóticos fueron excluidas según indica el FRAX®^{3,4}.

Las fracturas esperadas se calcularon partiendo de los datos basales utilizando la versión del FRAX® para múltiples entradas de datos, tanto en el modelo español como en el francés (por cercanía), inglés (incidencia intermedia de fracturas) y sueco (índice de fractura más elevado de Europa). El riesgo a 10 años se estandarizó mediante un modelo lineal para los 4,21 años de seguimiento. Las fracturas observadas o incidentes se identificaron en la encuesta de seguimiento, se verificaron en las historias clínicas y se clasificaron como: fracturas osteoporóticas principales (FOP): fractura femoral, humeral, de Colles, o vertebral clínica) y fracturas femorales (FF). Las densitometrías se realizaron con un dispositivo Lunar Prodigy Advance® versión 9.30.044 con calibración diaria, y se consideró únicamente la densitometría femoral.

La edad media en el reclutamiento fue de $64,8 \pm 3,6$ años, el 18,4% de las mujeres presentaban alguna fractura previa, el 24,5% tenían osteoporosis secundaria, un 5,8% adicional tomaban glucocorticoides y el *T-score* femoral medio fue de $-1,03 \pm 0,94$. La incidencia de fracturas fue del 3,5% (29 mujeres, 30 fracturas): 2 mujeres sufrieron una FF, 13 una fractura de Colles, 9 fracturas vertebrales clínicas, 4 fracturas de húmero proximal y una participante padeció 2 fracturas (de Colles y vertebral). La mortalidad fue del 1,4% ($n = 18$). La [tabla 1](#) muestra la relación entre las fracturas observadas y las esperadas según los modelos FRAX®. En el español, la relación FF observadas/esperadas fue de 0,67 (2/3), mientras que para las FOP fue de 1,8 (29/16). Con los modelos de otros países europeos se observó un incremento de las fracturas esperadas, tanto en las FF como en las FOP. La relación más ajustada para las FF se obtuvo con el modelo español (0,67) y para las FOP con el modelo inglés (0,83).

Tabla 1 Fracturas observadas y esperadas según los modelos FRAX®

	OBS	España		Francia		Reino Unido		Suecia	
		ESP	OBS/ESP	ESP	OBS/ESP	ESP	OBS/ESP	ESP	OBS/ESP
Fracturas osteoporóticas principales	29	16	1,81	20	1,45	34,8	0,83	42	0,70
Fracturas femorales	2	3	0,67	3,7	0,54	4,6	0,43	7,7	0,26

ESP: esperadas; OBS: observadas.

A pesar del escaso número de FF los resultados parecen confirmar la tendencia de trabajos previos⁵⁻⁷. Es decir el FRAX® español podría tener una mejor capacidad predictiva para las FF que para las FOP. Por otro lado, al aplicar a la cohorte FRODOS modelos de otros países como Reino Unido o Suecia, que tienen una mayor incidencia de fracturas, se mejora la predicción de las FOP. Una hipótesis para explicar esta diferencia entre predicción y observación de fracturas es que para calcular las FF esperadas, el FRAX® español utiliza información de estudios locales⁹, mientras que para las FOP, debido a la falta de datos españoles, se utiliza la relación FF/FOP derivada específicamente de estudios suecos sin evidencia de que este cociente sea el mismo en todos los países^{8,12}.

La importancia de estos hechos es la siguiente: El FRAX® es una herramienta que busca difundir y facilitar el proceso diagnóstico de la osteoporosis y la toma de decisiones asociada, mediante una aproximación al riesgo de fractura¹³. Sin embargo, si sus predicciones como en el caso de las FOP son significativamente inferiores a las observaciones, se trabajaría con una falsa sensación de seguridad ya que informaríamos a las personas que tienen un riesgo menor del real. El presente trabajo presenta fortalezas y debilidades: es un estudio prospectivo con recogida de datos contrastada y con un proceso del cálculo FRAX® que evita los errores de la introducción manual de datos. Por otro lado, el número de fracturas es muy reducido para extraer conclusiones y solo se trata de resultados preliminares. Creemos que al ampliar el análisis a las 2.968 participantes se podrá confirmar o descartar esta tendencia ya que no es previsible que se modifique la incidencia de fracturas, pero sí que se incremente el número de eventos totales. Asimismo la edad de las participantes (59-70 años) y el seguimiento de 4,21 años limitan la extrapolación de los resultados. No obstante, otros estudios españoles abarcan edades similares⁵⁻⁷ y el FRAX® contempla la posibilidad de efectuar cálculos segmentados.

En conclusión, este trabajo preliminar sugiere que el actual modelo FRAX® para España quizás debería revalorarse tanto en su metodología interna como en su utilización generalizada.

Financiación

Proyecto financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación-Instituto de Salud Carlos III - PI05/1430-PI10/0034. Proyecto premiado Beca FEIOMM 2012 de investigación clínica.

Bibliografía

- Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: Complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1701-17.
- Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: A new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int.* 2008;19:383-4.
- Jódar Gimeno E. Escalas de riesgo de osteoporosis. La herramienta FRAX®. *Rev Clin Esp.* 2009;209 Supl 1: S48-54.
- FRAX® WHO Fracture Risk Assessment tool [consultado 15 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>
- 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.
- 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 Musculoskelet Disord.* 2012;13:204.
- Tebé C, del Río L, di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva AEM. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom.* 2013;16:231-7.
- Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A. Do we need to fine-tune the Spanish version of the FRAX predictive tool? *J Clin Densitom.* 2012;16:133-4.
- Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc).* 2015;144:1-8.
- Kanterewicz E, Puigoriol E, García-Barrionuevo J, del Río L, Casellas M, Peris P. Prevalence of vertebral fractures and minor vertebral deformities evaluated by DXA-assisted vertebral fracture assessment (VFA) in a population-based study of postmenopausal women: The FRODOS study. *Osteoporos Int.* 2014;25:1455-64.
- Kanterewicz E, Peris P, Puigoriol E, Yáñez A, Rosique P, del Río L. Distribution of serum β CTX in a population-based study of postmenopausal women taking into account different anti-osteoporotic therapies (the FRODOS Cohort). *J Bone Miner Metab.* 2013;31:231-9.
- Lam A, Leslie WD, Lix LM, Yogendran M, Morin SN, Majumdar SR. Major osteoporotic to hip fracture ratios in Canadian men and women with Swedish comparisons: A population-based analysis. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1067-73.
- González Macías J, Jódar E, Muñoz M, Díez Pérez A, Guañabens N, Fuster E. Factores de riesgo de la osteoporosis en mujeres atendidas en Atención Primaria y en consultas hospitalarias. Estudio OPINHO-PC. *Rev Clin Esp.* 2009;209: 319-24.

E. Puigoriol^a, J.R. Rodríguez^b, G. Luchetti^c
y E. Kanterewicz^{b,d,*}

^a Unidad de Epidemiología, Hospital Universitari de Vic,
Vic, Barcelona, España

^b Unidad de Reumatología, Hospital Universitari de Vic,
Vic, Barcelona, España

^c Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Vic,
Vic, Barcelona, España

^d Universitat de Vic, Universitat Catalunya Central, Vic,
Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ekanterewicz@chv.cat
(E. Kanterewicz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.04.006>

Anemia perniciosa: ferritina normal y un posible déficit de hierro oculto



Pernicious anemia: Normal ferritin levels and possible hidden iron deficiency

Sr. Director:

Hemos leído con interés el excelente artículo de revisión «Anemia perniciosa. Del pasado al presente» publicado por Rodríguez de Santiago et al.¹. Como los autores señalan, la hipoclorhidria dificulta la absorción del hierro, lo que conlleva con frecuencia un déficit de hierro concomitante al de la vitamina B12. Por ello, es muy importante evaluar los depósitos de hierro en los pacientes con anemia perniciosa. A este respecto, nos gustaría añadir un comentario adicional que puede ser de interés. En la práctica clínica evaluamos los depósitos de hierro mediante la determinación de la ferritina y la saturación de transferrina séricas, siendo indicativo de un déficit de hierro el hallazgo de una concentración de ferritina sérica disminuida. En la anemia perniciosa, la eritropoyesis ineficaz ocasiona un uso inadecuado del hierro por los eritroblastos, que se acompaña de una acumulación del mismo en el sistema reticuloendotelial. Así, en algunos pacientes con anemia perniciosa, la determinación del patrón de hierro previo al tratamiento con vitamina B12 o folato puede mostrar unos depósitos de hierro normales o incluso una engañosa sobrecarga de hierro, con hierro sérico, saturación de transferrina y ferritina elevadas^{2,3}. El tratamiento con vitamina B12 y el restablecimiento de una eritropoyesis eficaz aumenta los requerimientos de hierro por los eritroblastos para la síntesis de la hemoglobina⁴, lo que puede poner de manifiesto un déficit de hierro oculto. En una publicación reciente, Solmaz et al.⁵, evaluaron los depósitos de hierro en pacientes con déficit de vitamina B12, antes y después del tratamiento con cobalamina. De 75 pacientes con déficit de vitamina B12, 7 (9,3%) tenían un déficit de hierro concomitante, y 37 (49%) lo desarrollaron después del tratamiento con cobalamina. Las

concentraciones de ferritina sérica comienzan a descender en paralelo a la reducción del hierro sérico, probablemente por la movilización del hierro desde los depósitos reticuloendoteliales a los eritroblastos. El descenso del hierro sérico, la ferritina y la saturación de transferrina puede ser rápido y evidenciarse a las 24-48 h del inicio del tratamiento con cobalamina^{2,3}, incluso con una reducción del hierro sérico por debajo del valor normal³. Por lo tanto, tras el inicio del tratamiento con vitamina B12 será importante una monitorización temprana del patrón de hierro. El estado de hierro previo al tratamiento con cobalamina, con valores normales o de sobrecarga, puede ser el resultado de la disfunción del metabolismo del hierro asociado a la eritropoyesis ineficaz y no reflejar las reservas de hierro corporal.

Bibliografía

1. Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. *Rev Clin Esp*. 2015;215:276-84.
2. Hussein S, Laulicht M, Hoffbrand AV. Serum ferritin in megaloblastic anaemia. *Scand J Haematol*. 1978;20:241-5.
3. Gafter-Gvili A, Prokocimer M, Breuer W, Cabantchik IZ, Hershko C. Non-transferrin-bound serum iron (NTBI) in megaloblastic anemia: Effect of vitamin B12 treatment. *Hematol J*. 2004;5:32-4.
4. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:105-31.
5. Solmaz S, Özdoğan H, Boğa C. Cobalamin deficiency can mask depleted body iron reserves. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31:255-8.

F.J. Fernández-Fernández*, E. Ameneiros-Lago y P. Sesma
Servicio de Medicina Interna, Hospital Arquitecto Marcide,
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol,
A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjf.fernandez2@gmail.com
(F.J. Fernández-Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.07.005>