

UN NUEVO ENFOQUE PARA EL DESARROLLO DE LAS PAUTAS DE EVALUACIÓN PARA OSTEOPOROSIS

J.A. KANIS^a, D. BLACK^b, C. COOPER^c, P. DARGENT^d,
 B. DAWSON-HUGHES^e, C. DE LAET^f, P. DELMAS^g, J. EISMAN^h,
 O. JOHNELLⁱ, B. JONSSON^j, L. MELTON^k, A. ODÉN^l, S. PAPAPOULOS^m,
 H. POLSⁿ, R. RIZZOLI^a, A. SILMAN^o Y A. TENENHOUSE^p EN NOMBRE
 DE LA FUNDACIÓN INTERNACIONAL DE OSTEOPOROSIS
 Y LA FUNDACIÓN NACIONAL DE OSTEOPOROSIS, EE.UU.

^aWHO CENTRE FOR METABOLIC BONE DISEASES, UNIVERSITY OF SHEFFIELD, REINO UNIDO; ^bDIVISION OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY, UNIVERSITY OF CALIFORNIA EN SAN FRANCISCO, EE.UU.; ^cMRC ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY UNIT, UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON, REINO UNIDO; ^dINSERM, PARIS, FRANCIA; ^eUSDA HUMAN RESEARCH CENTER, TUFTS UNIVERSITY, BOSTON, EE.UU (PRESIDENTE, NOF); ^fINSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH, ERASMUS MC, ROTTERDAM, HOLANDA; ^gINSERM RESEARCH UNIT, HÔPITAL EDOUARD HERRIOT, LYON, FRANCIA (PRESIDENTE, IOF); ^hGARVAN INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH; ST. VINCENT'S HOSPITAL, AUSTRALIA; ⁱDEPARTMENT OF ORTHOPAEDICS, MALMO GENERAL HOSPITAL, SUECIA; ^jDEPT. ECONOMICS, STOCKHOLM SCHOOL OF ECONOMICS, SUECIA; ^kSECTION OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY, MAYO CLINIC, ROCHESTER, EE.UU; ^lESTATISTICO DE CONSULTA, GOTHEMBURG, SUECIA; ^mDEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER, HOLANDA; ⁿZIEKENHUIS DIJKZIGT, ROTTERDAM, HOLANDA; ^oDIVISION OF BONE DISEASES, UNIVERSITY HOSPITAL GINEBRA, SUIZA; ^pARC EPIDEMIOLOGY RESEARCH UNIT, UNIVERSITY OF MANCHESTER, REINO UNIDO; Y ^qDIVISION OF BONE METABOLISM, THE MONTREAL GENERAL HOSPITAL, CANADÁ.

INTRODUCCIÓN

Un conocimiento creciente de la osteoporosis combinado con el desarrollo de tratamientos con eficacia comprobada aumentaría la demanda para el manejo más eficaz de pacientes con osteoporosis. Esto, a su vez, exigiría amplias instalaciones para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Las medidas del mineral óseo son un componente central de cualquier condición que surge de la definición de la osteoporosis acordada internacionalmente, es decir, una enfermedad sistemática del esqueleto caracterizada por baja masa ósea (BMO) y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un aumento consiguiente de fragilidad ósea y susceptibilidad a fractura^{1,2}. La diagnosis de la osteoporosis, por lo tanto, se centra en la evaluación de la masa y calidad ósea. Ya que no hay herramientas clínicas satisfactorias disponibles para evaluar la calidad ósea, la diagnosis de la osteoporosis depende, en la actualidad, de la medida de la masa esquelética³.

El significado clínico de la osteoporosis se encuentra en las fracturas que surgen, con su concomitante morbilidad y mortalidad. Una baja masa ósea es un componente importante del riesgo de fractura, aunque otras anormalidades del esqueleto contribuyen a la fragilidad ósea. Asimismo, una variedad de factores no esqueléticos contribuyen al riesgo de fractura, especialmente aquellos relacionados con caídas. Por lo tanto, idealmente la evaluación del riesgo de fractura debe incluir todos estos aspectos de riesgo. Por esta razón hay que distinguir entre la diagnosis de osteoporosis y la evaluación del riesgo. Esto, a su vez, implica una distinción entre umbrales de diagnosis y de intervención. Aunque se han definido los umbrales de diagnosis³, este trabajo resume el enfoque que se puede utilizar para definir los umbrales de intervención para propósitos clínicos.

ANTECEDENTES

Desde hace pocos años, se han formulado muchos enfoques para la evaluación de la osteoporosis basada en una estrategia de búsqueda de casos. En Europa, el enfoque recomendado por la Fundación Europea de Osteoporosis (ahora la Fundación Internacional de Osteoporosis FIO) fue iden-

tificar individuos en función de fuertes factores de riesgo como fracturas previas por fragilidad, uso de corticoides, antecedente familiar y bajo índice de masa corporal⁴⁻⁷. Posteriormente, se evalúan individuos con esos factores de riesgo midiendo la densidad mineral ósea (DMO) y se ofrece un tratamiento ante la presencia de osteoporosis según los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³. Existen ventajas e inconvenientes con este enfoque. Una ventaja es que las pautas son intuitivas para la práctica de la medicina en la que la secuencia de la práctica clínica es despertar sospecha, hacer un diagnóstico y entonces establecer un tratamiento. Una ventaja adicional es que son conservadoras ya que todos los individuos identificados tienen alto riesgo de fractura. En esto, también existe un inconveniente debido a que muchos individuos con alto riesgo pasan desapercibidos. Una desventaja adicional es que el umbral de intervención se establece en el umbral de diagnosis - una puntuación *T* de -2,5 DE o menos. En la actualidad, es obvio que la puntuación *T* tiene un significado de prognosis diferente en distintas edades^{8,9} (fig. 1). Asimismo, además de la edad existen muchos factores de peligro que proporcionan datos sobre el riesgo de fractura más allá de la información proporcionada sólo por la DMO. Por lo tanto, los um-

Correspondencia: Prof. J. A. Kanis.
 WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases.
 University of Sheffield, Beech Road.
 Sheffield S10 2RX, Reino Unido.

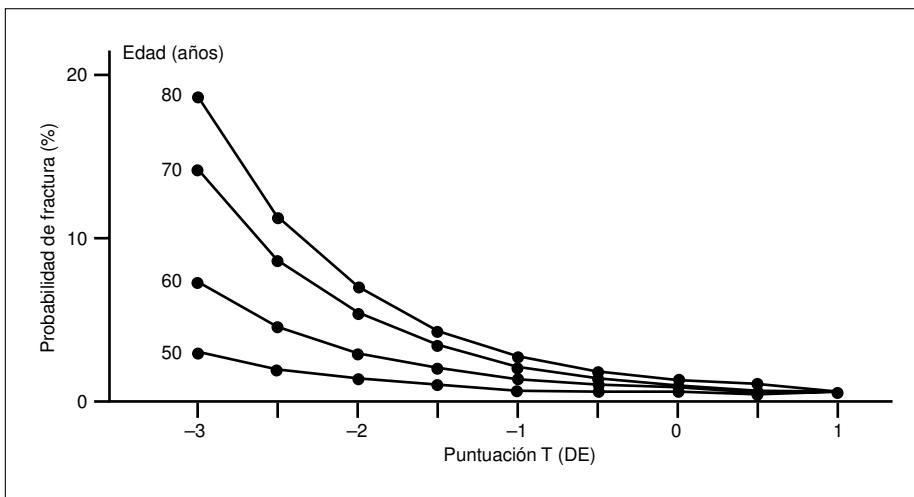


Fig. 1. Probabilidad a diez años (%) de una fractura de cadera en mujeres suecas según edad y puntuación T para la densidad mineral ósea en el cuello femoral¹.

brales diagnósticos no son equivalentes a umbrales de intervención ya que el rango de riesgo varía tan notablemente en cualquier DMO dada.

En 1995, un comité de desarrollo de la Fundación Nacional de Osteoporosis (FNO) inició una evaluación detallada de los elementos necesarios para desarrollar pautas^{10,11}. Un concepto importante desarrollado fue la visión de que umbrales de intervención deben modularse según el riesgo. Por ejemplo, una fractura previa por fragilidad aumenta el riesgo de una fractura adicional aun después de ajustar por DMO. El argumento señala que si está dotado de una buena relación coste-eficacia es conveniente tratar a todos los individuos con una puntuación T de -2,5 DE, entonces vale la pena tratar a los pacientes con historia previa de fracturas y una puntuación T algo menos estricta que -2,5 DE. La FNO proporcionó estrategias detalladas de evaluación y de intervención basadas en la modulación de la puntuación T (o puntuación Z) en presencia de diferentes factores de riesgo. Sin embargo, se definieron los umbrales de intervención por medio de un análisis coste-eficacia de dudosa relación a otros países¹². Del mismo modo que en el enfoque de la FIO, también es evidente que el uso de las puntuaciones T o puntuaciones Z es problemático en la práctica general. Los médicos de Atención Primaria no los entienden o utilizan fácilmente. Además, ha habido un aumento importante en el número de técnicas de evaluación validadas, cada una con diferentes características de rendimiento. Por

lo tanto, la puntuación T derivada de un lugar tiene un significado de prognosis diferente que la misma puntuación T en otro lugar, o en el mismo lugar pero con diferente metodología^{13,14}. También es problemático el uso de riesgos relativos. Por ejemplo, el riesgo relativo de fractura para un DMO disminuye con la edad¹⁵, mientras que la incidencia de fractura aumenta (fig. 2), hecho que confunde a los clínicos.

Estas consideraciones han llevado a la visión de que los umbrales de intervención deben basarse en riesgo absoluto, o sea, probabilidad de fractura^{14,16}. Se debe derivar esta probabilidad no sólo de la edad y

el sexo, sino también de herramientas validadas de evaluación de riesgo, incluyendo, aunque no limitados, a las medidas de la masa ósea. El uso del riesgo absoluto de fractura tiene el potencial de ser aplicable a ambos性, todas las edades, todas las razas y todos los países, aunque la incidencia de fracturas osteoporóticas varía ampliamente según la edad, sexo, etnia y geografía. Se usan semejantes enfoques en estos momentos en el manejo de enfermedades cardiovasculares¹⁷⁻²¹. En la enfermedad cardiovascular la consideración simultánea de tabaquismo, tensión arterial, diabetes y colesterol en suero permite la identificación de pacientes con alto riesgo (> 20% riesgo de 5 años) mientras que el uso de colesterol en suero sólo tiene un gradiente bajo de riesgo, significativamente peor que la evaluación de DMO por sí solo para predecir fractura de cadera^{3,22}.

RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA

El riesgo absoluto, o más exactamente «probabilidad a largo plazo», se suele calcular en el contexto de los riesgos de fractura durante la vida. Estas probabilidades refieren no sólo a la incidencia de fractura a diferentes edades, sino también de la probabilidad de que sobrevivirán los individuos con ciertas características en el momento

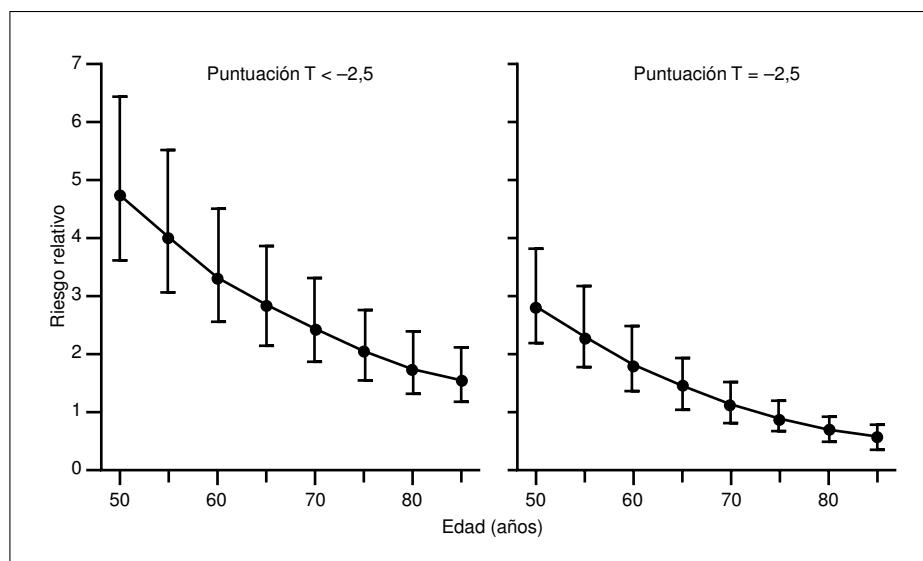


Fig. 2. Los riesgos relativos de la población para fractura de cadera durante 10 años en mujeres suecas con osteoporosis según la edad. Se demuestra el riesgo para las mujeres en el valor umbral de osteoporosis (T0-2,5 DE) o por debajo del umbral (T<-2,5 DE). Se supone que el riesgo de una fractura de la cadera aumenta 2,6 veces por un cambio de 1 DE en la DMO ± el índice de confianza a 95% del gradiente¹⁵.

de la evaluación. Para predicciones a largo plazo es necesario considerar las tendencias seculares en la mortalidad²³, la cual está mejorando en todas las regiones del mundo²⁴. Tales cálculos de la probabilidad de fractura durante la vida tienen valor al considerar la carga futura de enfermedad en la comunidad, y los efectos probables de las estrategias de intervención sobre la población. Tienen menos importancia en la evaluación del riesgo en individuos en que el tratamiento pueda ser previsto. Esto es porque los tratamientos no se dan en la actualidad para toda la vida, debido variablemente a efectos secundarios, bajo cumplimiento y coste. Para tratamientos a más corto plazo las probabilidades durante toda la vida no son adecuadas, ya que el riesgo para muchas fracturas a lo largo de la vida disminuye progresivamente con la edad (fig. 3), sin embargo el riesgo durante el tratamiento, es decir, el riesgo a corto plazo (por ejemplo, probabilidad a 10 años) aumenta con la edad²⁵. Además, no se ha probado nunca la viabilidad de intervenciones clásicas con estrategias de alto riesgo o de salud pública global⁶.

Para la evaluación de las estrategias de intervención, es adecuado un marco de tiempo más corto, en concordancia con la práctica clínica. La duración óptima de los tratamientos no está bien evaluada, sin embargo, intervenciones de alrededor de 3-5 años corresponden con la información disponible de ensayos y modelos de coste-eficacia del tratamiento. Para muchos tratamientos parece que los efectos de la DMO persisten cuando se interrumpe el tratamiento y hay evidencia de que esto puede cumplirse también para el riesgo de fractura²⁶. La evidencia de que persiste el efecto durante varios años después de interrumpir el tratamiento es mayor para la terapia de sustitución hormonal (TSH), hormona paratiroides y bifosfonatos que para el calcio o la vitamina D²⁶. Un intervalo de tiempo de 10 años adapta un tratamiento durante los primeros 5 años con una compensación del efecto durante los 5 años subsiguientes. Pueden ser engañosos los intervalos de tiempo que superan los 10 años para aquellos pacientes que consideran tratarse cuando el período de mayor riesgo de fractura tendrá lugar en un futuro lejano cuando se haya interrumpido el tratamiento. Los períodos de tiem-

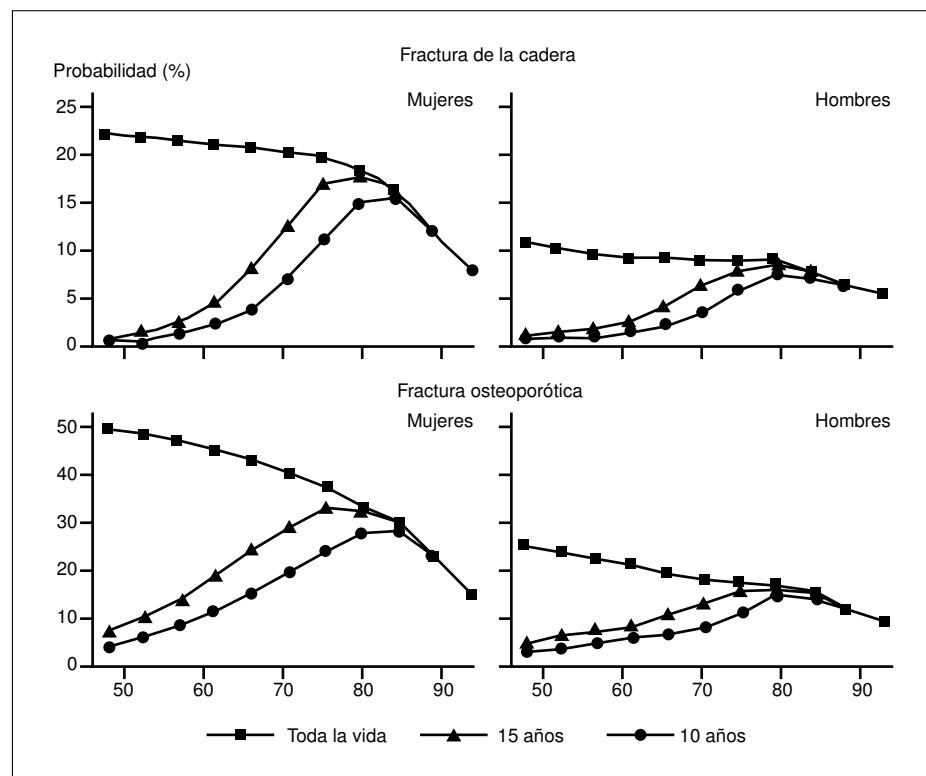


Fig. 3. El valor medio de las probabilidades de fractura a largo plazo en hombres y mujeres de Malmö, Suecia para sólo fractura de la cadera y para fracturas combinadas de cadera, vertebral clínica, humeral proximal y antebrazo distal²⁵.

po largo también suponen problemas para evaluar el valor predictivo (razón de probabilidades o riesgo relativo) de los factores de riesgo que puedan disminuir con el tiempo. Por lo tanto, las estimaciones teóricas indican que el valor predictivo a largo plazo de la DMO para fracturas disminuye en el tiempo debido a las variaciones en las tasas de pérdida ósea, lo que es demostrado por observación empírica^{27,28}. Este hecho también puede cumplirse en otros indicadores de riesgo, por ejemplo, la tasa de carboxilado a osteocalcina total en suero²⁹. Comparado con este fondo, las pro-

babilidades a 10 años parecen adecuadas. Las probabilidades de fracturas osteoporóticas corrientes a diez años para hombres y mujeres suecas de diferentes edades se presentan en la tabla 1²⁵.

LA ELECCIÓN DE DETERMINANTES DE LA FRACTURA

La fractura de cadera es la consecuencia más importante de la osteoporosis según se deduce de la mortalidad y morbilidad su-

Tabla 1
La probabilidad a diez años (%) de una primera fractura en los lugares corporales mostrado por edad en hombres y mujeres de Malmö²⁵

Lugar de fractura	Edad (años)									
	50		60		70		80		90	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Antebrazo distal	1,2	3,9	1,7	5,6	0,9	7,2	1,4	7,3	0,1	4,3
Cadera	0,8	0,6	1,2	2,3	3,4	7,3	7,6	15,5	6,2	12,4
Columna vertebral ^a	1,1	1,2	1,7	2,7	3,1	5,9	4,4	6,9	1,4	5,0
Humeral proximal	0,5	1,2	0,7	2,3	1,5	4,4	1,9	5,6	2,1	5,8
Cualquier de ellos	3,3	6,0	4,9	10,6	7,6	18,9	13,1	26,5	10,3	21,4

^aFracturas diagnosticadas por clínica.

fridas por los pacientes y los costes para los proveedores de cuidados médicos. Sin embargo, los umbrales de intervención determinados sobre la probabilidad del riesgo de fractura de cadera por sí solo omitiría las muchas otras fracturas que ocurren, especialmente en los grupos de edad más joven en quienes predominan los otros tipos de fractura. Incluso por encima de la edad de 80 años, la fractura de cadera representa menos del 50% de todas las fracturas^{30,31}. Además, la consideración de otras fracturas exige una evaluación no sólo del patrón específico del lugar de la incidencia de la fractura con edad, sino también de su morbilidad. Aunque menos devastadora que las fracturas de la cadera, las fracturas distales del antebrazo y fracturas vertebrales, por ejemplo, causan sustancial deterioro en las actividades de la vida diaria³². Por lo tanto, una intervención que prevenga 5 fracturas por 100 pacientes tratados (número necesario a tratar: NNT=20) tendría un significado diferente en personas de 50 años, cuando las fracturas de la cadera son raras, que en personas de 70 años, cuando existe una proporción mucho más alta de fracturas.

Una consideración adicional es que no todas las fracturas se deben a la osteoporosis, como por ejemplo las fracturas de cara y cráneo. Puede que los tratamientos no afecten al riesgo de este tipo de fractura. Por lo tanto, en el ensayo FIT el tratamiento con alendronato tuvo menos eficacia en las fracturas apendiculares en mujeres sin osteoporosis³³. Un ejemplo más reciente es la falta de efecto de risedronato en mujeres de tercera edad escogidas por su riesgo de caídas comparado con las escogidas por tener una DMO baja³⁴. Por lo tanto, al determinar los umbrales de riesgo para intervenciones farmacológicas, hay que considerar las fracturas debido a la osteoporosis.

Las fracturas osteoporóticas se caracterizan de manera diferente en función de un traumatismo de baja-energía, baja DMO, incidencia que crece con la edad o asociaciones con otras fracturas osteoporóticas, sin embargo, ningún enfoque es perfecto^{35,36-39}. Un enfoque que se ha utilizado recientemente consiste en caracterizar las fracturas debido a la osteoporosis como aquellas asociadas con baja DMO (a) y donde la incidencia aumenta con la edad (b)⁴⁰.

Una alternativa sería que un panel de expertos asignara la proporción de fracturas en un lugar dado del cuerpo que estén causadas por la osteoporosis^{38,41,42}, pero esto depende de muchas suposiciones. La sensibilidad del riesgo de fractura a una intervención puede ser otro enfoque útil cuando se dispone de más datos. Las muchas fracturas causadas por la osteoporosis suponen problemas para simplificar la evaluación de riesgo debido a los resultados múltiples (cadera, vertebral, fractura de Colles, etc.) y las consecuencias de estas fracturas varían según el lugar de la fractura. Un enfoque para resolver el problema es ponderar diferentes fracturas según la inutilidad que produce cada tipo de fractura. Los años de vida ajustado por calidad (AVAC) es el parámetro aceptado en la evaluación económica de la salud de las intervenciones⁴³ y puede usarse para calcular la inutilidad. Para calcular AVAC se valora cada año de vida según su utilidad, que va desde 0 (igual a la muerte) a 1 (salud perfecta). La inutilidad asociada con cada fractura es la pérdida acumulada de utilidad con el tiempo. Dicha inutilidad disminuye con la edad debido a una mortalidad mayor. Como es de esperar, la pérdida de utilidad de diferentes fracturas varía, correspondiendo la mayor pérdida a la fractura de cadera. La «tasa de cambio» es aproximadamente 1 fractura de cadera para 4 fracturas vertebrales o 20 para fracturas menos graves como la fractura de Colles⁴⁰. Añadiendo todas las fracturas osteoporóticas ponderadas por inutilidad tienen un efecto marcado en los umbrales de intervención (fig. 4). El panel de la izquierda en la figura 4 demuestra la probabilidad a 10 años de fractura de cadera según la puntuación T en la cadera y edad en mujeres suecas⁹. Si por ejemplo se establece un umbral de intervención en una probabilidad a 10 años del 15%, entonces las mujeres con osteoporosis (puntuación T < -2,5 DE) se encontrarán dentro del riesgo umbral desde la edad de 65 años y más. El panel a la derecha incluye las probabilidades calculadas, considerando otras fracturas osteoporóticas⁴⁰. El mismo riesgo umbral se obtiene en mujeres a partir de 57 años de edad. Por lo tanto, este tipo de enfoque reduce las fracturas y sus consecuencias a una moneda común y permite el desarrollo de umbrales de intervención que consideran los múltiples resultados de osteoporosis.

APLICABILIDAD GEOGRÁFICA Y ÉTNICA

La validez de este enfoque para otros países depende de la concepción común en el patrón de incidencia de fractura en diferentes países. Un reto es tener en cuenta la gran variación de riesgos de fractura en todo el mundo, los cuales están mejor documentados en el caso de la fractura de cadera. La incidencia de la fractura de cadera en el mundo varía en más de diez veces^{44,45}. Muchos de estos estudios vie-

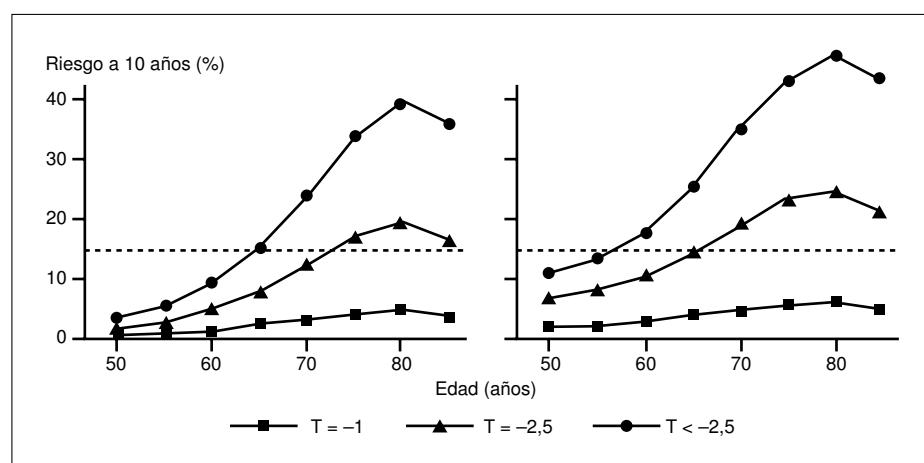


Fig. 4. Probabilidad a diez años de fractura según edad y puntuación T en la cadera en mujeres de Suecia. El panel a la izquierda demuestra las probabilidades de fractura de cadera. El panel a la derecha demuestra las probabilidades ajustadas para considerar tanto fracturas como fractura de cadera. La línea de puntos horizontal muestra un umbral hipotético de intervención.

nen de registros, sin embargo estudios prospectivos también demuestran una variación similar en el riesgo⁴⁶. También hay variaciones en el riesgo de otras fracturas osteoporóticas, aunque esos se han estudiado peor. En general, los datos disponibles sugieren que el patrón de la fractura es similar, es decir, en aquellos países en que el riesgo de la fractura de cadera es alto, así es también el riesgo de fracturas del antebrazo, vertebral y otras fracturas osteoporóticas^{31,36,40,47-49}. De este modo, para cualquier edad en cuestión, la tasa de fracturas de la cadera con otras es relativamente constante entre países, por lo menos en el mundo occidental (fig. 5), y donde se conoce la tasa de fractura de cadera se pueden calcular los riesgos y consecuencias para otras fracturas osteoporóticas. A largo plazo la probabilidad de fractura depende no sólo de los peligros de la fractura sino también de la mortalidad, y ésta también varía de país a país. Sin embargo, donde se conocen los riesgos de mortalidad y de fractura de cadera se pueden calcular las probabilidades a 10 años de la fractura de ésta, algunos ejemplos se muestran en la tabla 2. En general, cuando la probabilidad es alta en hombres lo es tam-

bién en mujeres, haciendo posible estandarizar las probabilidades de una fractura de cadera a un país de referencia, por ejemplo, Suecia⁵⁰. Basado en la suposición de que otras fracturas puedan calcularse conociendo las tasas de la fractura de la cadera se puede ajustar las probabilidades según el lugar geográfico.

FACTORES DE RIESGO

Las medidas de la DMO por sí solas no son suficientes para proporcionar un solo instrumento en la selección de la población, aunque hay muchos otros factores de riesgo que se asocian en compatibilidad con el riesgo de fractura. Además de la edad, el sexo y la situación geográfica incluyen fracturas previas, uso de corticoides, bajo índice de masa corporal, marcadores bioquímicos de reabsorción ósea y ciertas enfermedades asociadas con la osteoporosis. Hace falta validar más otros factores de riesgo estimados, como una historia familiar de fractura y tabaquismo. La importancia de estos factores de riesgo es distinta. Algunas son más o menos independientes en que predicen frac-

turas significativamente cuando se ajusta uno al otro. Por ejemplo, un antecedente familiar materno de fractura de cadera aumenta el riesgo de una fractura de la misma dos veces⁵¹, y el riesgo relativo sólo baja a 1,9 cuando se ajusta por DMO. Por lo tanto, este factor de riesgo puede utilizarse para aumentar la evaluación de riesgo conjuntamente con la DMO. Otros factores de riesgo son más o menos dependientes, por ejemplo el índice de masa corporal (IMC) y la DMO en personas de la tercera edad^{52,53}. Así, se puede utilizar tanto el IMC o la DMO para caracterizar el riesgo, pero su uso puede ser mutuamente excluyente. Una tercera categoría de factores de riesgo es parcialmente dependiente como por ejemplo el de fumar cigarrillos y la DMO. Entre las mujeres de la tercera edad en el estudio de fracturas osteoporóticas el riesgo de fractura de cadera aumentó 1,9 veces cuando se fumaba, pero sólo por 1,3 veces cuando se ajustó por la DMO¹⁰. El riesgo combinado es, por lo tanto, no mucho mayor que el riesgo asociado con cualquiera de los factores por sí solo. De esta manera, los factores de riesgo diferentes de la edad o la DMO pueden usarse para identificar los

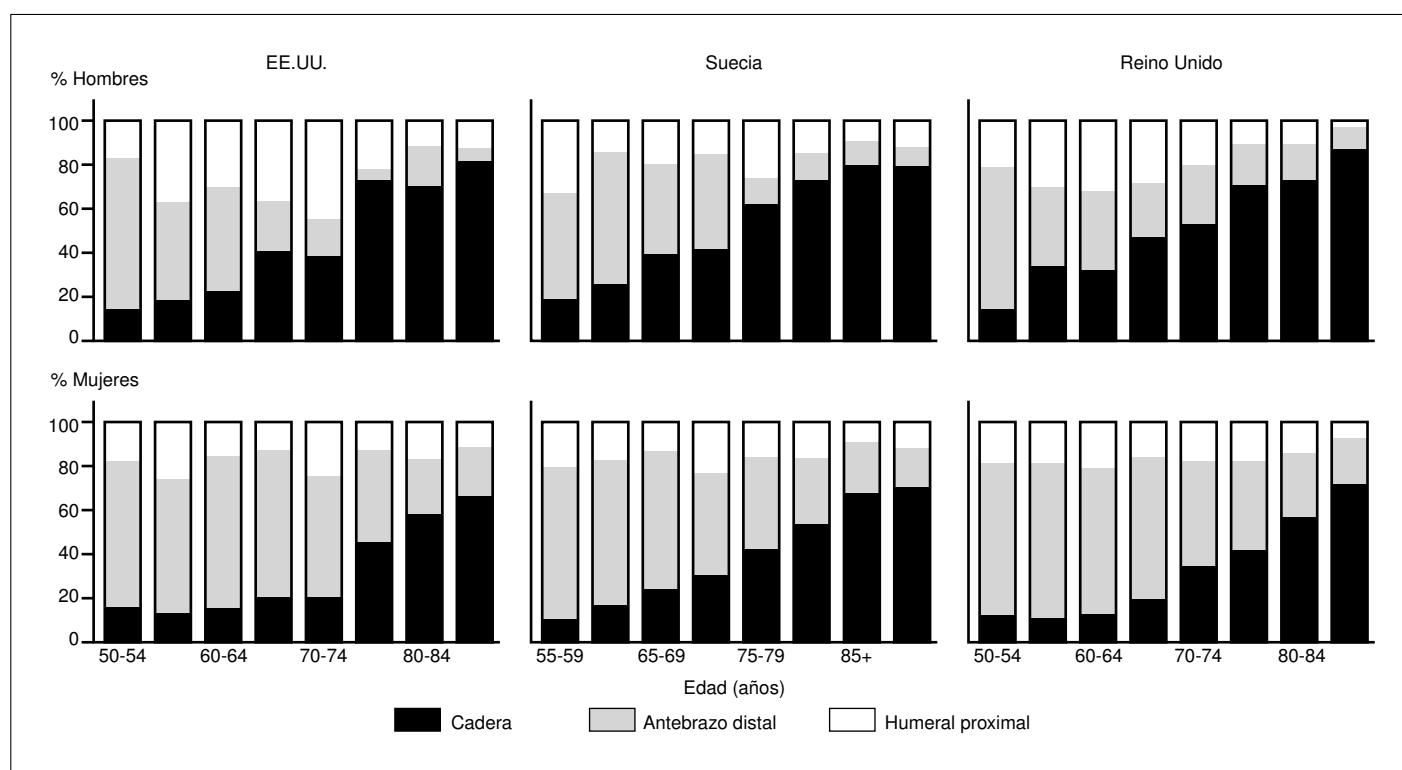


Fig. 5. Patrón de fracturas osteoporóticas comunes expresado como una proporción (%) del total en EE.UU., Suecia y el Reino Unido. Datos de los EE.UU. son de Melton et al³¹, Suecia del Kanis et al⁴⁰ y del Reino Unido del Singer et al⁴⁷.

Tabla 2

La probabilidad a diez años de fractura de cadera (%) en hombres y mujeres según edad y país⁵⁰

País	Hombres edad (años)				Mujeres edad (años)			
	50	60	70	80	50	60	70	80
EE.UU. (Rochester)	0,4	1,2	2,5	5,4	0,7	1,8	4,6	13,7
Reino Unido	0,2	0,7	2,0	4,6	0,3	1,3	4,3	12,9
Noruega (Oslo)	0,6	2,1	4,7	10,5	1,2	2,4	7,8	13,0
Francia (Picardía)	0,4	0,7	1,2	2,1	0,3	0,8	2,1	6,2
Australia (Greelong)	0,4	0,5	2,3	5,6	0,2	0,9	4,7	14,8
China (Hong Kong)	0,3	1,0	2,4	4,9	0,4	1,2	4,6	9,6
China (Pekín)	0,2	0,7	0,9	1,9	0,2	0,6	1,1	1,9
Turquía (Estambul)	0,1	0,2	0,6	1,0	0,1	0,3	0,5	1,0

Pautas de evaluación para la osteoporosis.

pacientes en quienes se indica una densitometría o para aumentar el valor de la DMO.

Sin embargo, hay varias consideraciones en la selección de los factores de riesgo para usar en la predicción de fracturas. En primer lugar, diferentes factores de riesgo tienen diferente incidencia según las edades. Por ejemplo, una menopausia precoz es un factor de riesgo significativo para cualquier fractura osteoporótica en mujeres perimenopáusicas⁵⁴, pero tiene un significado relativo para la fractura en la tercera edad. Por el contrario, parece que una historia familiar de fractura de cadera es un factor de riesgo en los mayores aunque no es un factor de riesgo consecuente en la menopausia. Puede que otros factores de riesgo tengan también relevancia para la localización de las fracturas. Pueden ser debidos, parcialmente, al patrón diferente de la fractura con la edad (por ejemplo, las fracturas de la cadera son comunes en los mayores). Por ejemplo, un IMC alto y tabaquismo son factores en el riesgo para fracturas del tobillo, sin embargo, estos factores no contribuyen significativamente al riesgo de fracturas del antebrazo en la misma edad⁵⁴. Un bajo IMC y menopausia precoz son factores que pueden potenciar las fracturas del antebrazo. Por lo tanto, es obvio que las pautas basadas en la evaluación del factor de riesgo deben tener en cuenta la edad y la distribución de los tipos de fractura que varían con la edad. Además, la edad por sí sola es un factor de riesgo dominante, y por lo tanto, hay que clasificar el riesgo por la edad, que está presente en todas las evaluaciones.

Hay que seleccionar con cuidado los factores de riesgo clínicos que han de usarse para la predicción de fracturas. Deben ser:

1. Validados en múltiples poblaciones.
2. Ajustado por edad, sexo y tipo de fractura.
3. Contribuir a un riesgo que es susceptible a la manipulación terapéutica planeada.
4. Que sea intuitiva en vez de contraintuitiva al cuidado médico.

Un ejemplo de este último punto es la demencia, que conlleva un riesgo muy alto de una fractura de la cadera en hombres y mujeres. Sin embargo, los médicos pueden ser reacios a dirigir tratamientos de osteoporosis con la diagnosis de demencia.

Estas consideraciones son importantes porque las pautas deben tener utilidad incluso cuando sólo existen factores de riesgo clínicos para la evaluación. En otros entornos, las medidas de mineral óseo contribuyen de manera importante a la predicción de riesgo de fractura. Hasta ahora, se ha hecho hincapié sobre las medidas por absorciometría dual de rayos x (DXA) en la cadera, sin embargo, las pautas deben adaptar las medidas con dispositivos periféricos que incluyen tecnologías de ultrasonido validadas, ya que son reembolsados en muchos países como en EE.UU. De manera similar, deben incorporar otros factores de riesgo derivados del laboratorio como pruebas bioquímicas y otras medidas del esqueleto cuando se conoce que contribuyen significativamente al riesgo de la fractura. Una consideración final en el contexto de los umbrales de intervención es la de asegurar que el riesgo identificado puede modificarse con la intervención planeada, así que el enfoque debe dirigirse a la evaluación de «riesgo evitable».

EVALUACIÓN DE RIESGO

Aunque la DMO en la cadera predice fracturas de la misma del mismo modo que la tensión arterial nos predice enfermedades cardiovasculares^{22,55} ninguna de las dos técnicas es adecuada para una selección de población. Por ejemplo, si se deseara seleccionar para un tratamiento el 15% de la población femenina con mayor riesgo en la menopausia (tabla 3), el uso de la DMO de cadera tendría una especificidad del 85%, pero sólo una sensibilidad del 45%¹⁵.

La baja sensibilidad indica que la mayoría de las fracturas (55%) ocurrirían en aquellas mujeres clasificadas de bajo riesgo. Con una técnica que tiene un gradiente peor de riesgo, por ejemplo 1,5 por cambio de 1 DE, la sensibilidad desciende a 27%. No obstante, el 73% de las fracturas son pasadas por alto para una especificidad comparable. Afortunadamente, la combinación de una variable continua (por ejemplo DMO) y una variable dicotómica (por ejemplo antecedente de fractura por fragilidad) da como resultado una variable continua con un gradiente de riesgo más alto que con una variable continua sola. Esto tiene un impacto marcado sobre la tasa de detección (tabla 3). Los gradientes de riesgo que excedan el 3,0 por DE tienen sensibilidades de > 50% en el ejemplo arriba utilizado.

Estas consideraciones indican que la evaluación del riesgo debería basarse en una estimación de probabilidad de fractura derivada de un panel de factores de riesgo, la ponderación de cada uno estando clasificada por la edad (por ejemplo la edad y patrón de la fractura), fuerza del valor predictivo e independencia. La ponderación puede basarse en los riesgos relativos combinados ajustados a la población por edad. El uso del riesgo de población como una referencia es adecuado ya que el objetivo de la evaluación del riesgo es identificar individuos con alto riesgo comparado con la población general. De este modo, el ajuste del riesgo relativo se aplica tanto a variables continuas como dicotómicas. Por ejemplo, una puntuación Z de - J para DMO en la cadera tiene un riesgo relativo para fractura de cadera de 2,6 comparado con individuos con una DMO media para la edad pero con riesgo relativo de

Tabla 3

Cálculos del valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad de medidas para predecir la fractura de la cadera durante 15 años o hasta la muerte en mujeres con edades de 50 años (a) o 65 años (b), según los cortes diferentes de población para definir una categoría de alto riesgo¹⁵

Gradiente de riesgo (RR/DE)	Categoría de alto riesgo (% de población)											
	5			10			15			25		
	VPP (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
(a) Mujeres de 50 años de edad												
1,5	2,8	11,0	95,1	2,3	18,3	90,1	2,2	26,5	85,1	1,9	38,0	75,2
2,0	4,4	17,1	95,2	3,4	26,6	90,2	3,1	36,4	85,3	2,5	48,8	75,3
2,5	5,9	23,1	95,2	4,3	34,0	90,3	3,8	44,5	85,4	2,9	57,1	75,4
3,0	7,2	28,5	95,3	5,1	40,3	90,4	4,3	51,1	85,5	3,2	63,4	75,5
4,0	9,5	37,3	95,4	6,3	49,8	90,5	5,1	60,6	85,6	3,6	71,5	75,6
5,0	11,1	43,7	95,5	7,1	56,0	90,6	5,6	66,1	85,7	3,8	75,4	75,6
6,0	12,2	48,0	95,6	7,6	59,8	90,6	5,8	69,0	85,7	3,9	77,0	75,7
(b) Mujeres de 65 años de edad												
1,5	15,7	10,5	95,4	13,2	17,7	90,6	12,8	25,7	85,9	11,1	37,0	76,0
2,0	23,3	15,6	95,9	18,4	24,7	91,2	17,0	34,1	86,5	13,9	46,4	76,7
2,5	29,7	19,9	96,2	22,6	30,2	91,6	20,1	40,4	87,0	15,8	52,8	77,2
3,0	34,6	23,2	96,5	25,6	34,3	92,0	22,3	44,8	87,4	17,0	56,9	77,6
4,0	41,3	27,6	96,8	29,4	39,4	92,4	24,7	49,7	87,8	18,1	60,6	77,9
5,0	44,8	30,0	97,0	31,1	41,7	92,6	25,6	51,4	87,9	18,2	60,8	77,9
6,0	46,7	31,3	97,1	31,7	42,5	92,6	25,6	51,4	87,9	17,8	59,5	77,8

VPP: valor predictivo positivo.

1,87 comparado con la población general¹⁵. De modo similar, un factor de riesgo dicotómico debería ser ajustado a la población de riesgo de acuerdo a su prevalencia en cada banda de edad. Un ejemplo que se proporciona es la agudeza visual pobre. En el estudio EPIDOS, pobre agudeza visual (< 2/10), encontrado en el 7,3% de la población, estuvo asociada a un riesgo dos veces superior de riesgo de fractura de cadera que la existencia de mejor agudeza visual (OR= 2,0)⁵⁶. El incre-

mento en riesgo comparado con la población general es:

$$OR \cdot P (OR + (1-P)) = 1,86$$

Donde P es la prevalencia y OR es la razón de probabilidades. Así, en este ejemplo el riesgo combinado de baja DMO (Z= -1 DE) y agudeza visual pobre es $1,86 \times 1,87 = 3,06$ comparado con el riesgo para la población general¹⁵. Otros ejemplos de combinaciones de factores de riesgo del estu-

dio EPIDOS^{57,58} se detallan en la tabla 4 junto con las probabilidades de fractura de cadera a diez años aplicada a la población sueca⁵⁹.

La selección de pacientes con factores de riesgo que proporcionan un alto gradiente de riesgo aumenta la sensibilidad, por ejemplo la tasa de detección de la prueba, sin reducir la especificidad en un gran rango de suposiciones. Esto no solamente mejora la tasa de detección, sino que además aumenta la población que puede ser se-

Tabla 4

Efecto de los factores de riesgo solo o en combinación sobre el riesgo relativo de fractura de cadera en mujeres de 80 años de edad. La columna de la derecha da la probabilidad de fractura de cadera dentro de los próximos 10 años⁵⁹

Factores de riesgo	Valores umbrales	Prevalencia (%)	Ratio de riesgo	Riesgo relativo ^a	Probabilidad a 10 años (%)
Media	–	100	–	1,0	18,0
Baja DMO	Puntuación- T < -2,5	56	2,8	1,40	23,6
Fractura anterior	Sí	39	3,5	1,77	28,8
Alto CTX	Encima de valores premenopáusico	23	2,4	1,82	29,5
Baja DMO + fractura previa	Igual que arriba	23	4,1	2,39	36,3
Baja DMO + alto CTX	Igual que arriba	16	4,1	2,74	40,1
Fractura anterior + alto CTX	Igual que arriba	12	5,3	3,50	47,3

^aAjustado a la población. CTX, telopeptido carboxi-terminal (entre cruzado) del colágeno de tipo I.

lecionada con un umbral dado de riesgo relativo. Al contrario, un grado de riesgo más bajo se corresponde con un menor número de pacientes identificados por encima de cualquier umbral de riesgo. Si por ejemplo se tratase de identificar individuos de la población general con un riesgo 3 o más veces mayor que la media, y una prueba con un gradiente de 2,0 por DE se identificaría un 2,7% de la población; mientras una prueba de gradiente de riesgo 3 por DE detectaría el 6,1% de la población general. Otros ejemplos se muestran en la tabla 5⁶⁰. La relación general entre el riesgo relativo y la probabilidad de fractura se muestra en la figura 6⁶¹.

UMBRALES DE INTERVENCIÓN

El objetivo de la evaluación es el de proporcionar información que pueda utilizarse en la toma de decisión en el manejo de los pacientes. En términos generales, existen tres decisiones que pueden basarse en la probabilidad de fractura. Las tres decisiones son:

1. No requiere ulterior evaluación o tratamiento.
2. Evaluaciones adicionales indicadas, como por ejemplo evaluación de diagnóstico.
3. Tratamiento indicado con independencia de cualquier evaluación de diagnóstico.

Hay que observar que la DXA de la cadera se considera la prueba diagnóstica para la osteoporosis. Sin embargo, el umbral de DMO para la intervención variará de acuerdo con el perfil del factor de riesgo, incluido el riesgo contribuido por la edad. En este sentido, se utiliza la DMO como una evaluación de riesgo ya que en muchas instancias los umbrales de intervención serán menos rigurosos que el umbral de diagnóstico.

La elección de un umbral de probabilidad para cada punto de decisión es compleja y depende no sólo del riesgo absoluto, sino también de la eficacia de las intervenciones y de sus costes. Las justificaciones económicas de salud basadas en la relación de coste-eficacia conllevan un umbral para cada intervención debido a que variarán

Tabla 5
Efecto del gradiente de riesgo para predicción de fractura (RR/DE) sobre la proporción de población identificada de acuerdo con el umbral de riesgo relativo⁶⁰

RR/DE	Población RR					
	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
2,0	36,4	8,9	2,7	0,9	0,4	0,2
2,5	32,3	11,2	4,9	2,4	1,3	0,8
3,0	29,1	11,9	6,1	3,5	2,2	1,5
3,5	26,6	11,9	6,6	4,2	2,8	2,0
4,0	24,4	11,6	6,9	4,5	3,2	2,4

de acuerdo a los costes y eficacia¹⁰. Sin embargo, existen argumentos obvios para no proporcionar umbrales separados para cada tratamiento disponible en cada país y cada coste. No sólo es esto una complejidad inabarcable, sino que los médicos deciden primero a quién tratar y sólo después consideraron el método de tratamiento, y no viceversa. Aunque es probable que la eficacia y los efectos secundarios de las intervenciones difieran, no hay evidencia adecuada para facilitar una jerarquía de tratamiento basada en la eficacia⁶. Se considera, por tanto, que las pautas deberían centrarse en desarrollar una intervención y umbral de evaluación estándar sin importar la intervención planeada. Un enfoque es determinar la utilidad del coste con una cesta de tratamientos de costes medios y de eficiencia. Este enfoque no se adecua a los agentes que tienen beneficios extraesqueléticos y riesgos tales como TSH o los moduladores selectivos de los recep-

tores de estrógenos (MSRE). El argumento para no proporcionar diferentes umbrales es que ellos desarrollan pautas hacia la especificidad del producto. El argumento para su provisión es que la relación coste-eficacia depende críticamente de esos riesgos y beneficios extraesqueléticos. Por ejemplo, una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama con tratamiento en mujeres que sufren osteoporosis significaría que la relación coste-eficacia sería buena para tratar a las mujeres con un umbral de probabilidad inferior (menos riguroso) que con un tratamiento sin este efecto.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El diagnóstico de la osteoporosis se basa en la medida la DMO. La DXA en la cadera es el sitio de diagnóstico adecuado. Las pautas clínicas actuales siguen el prin-

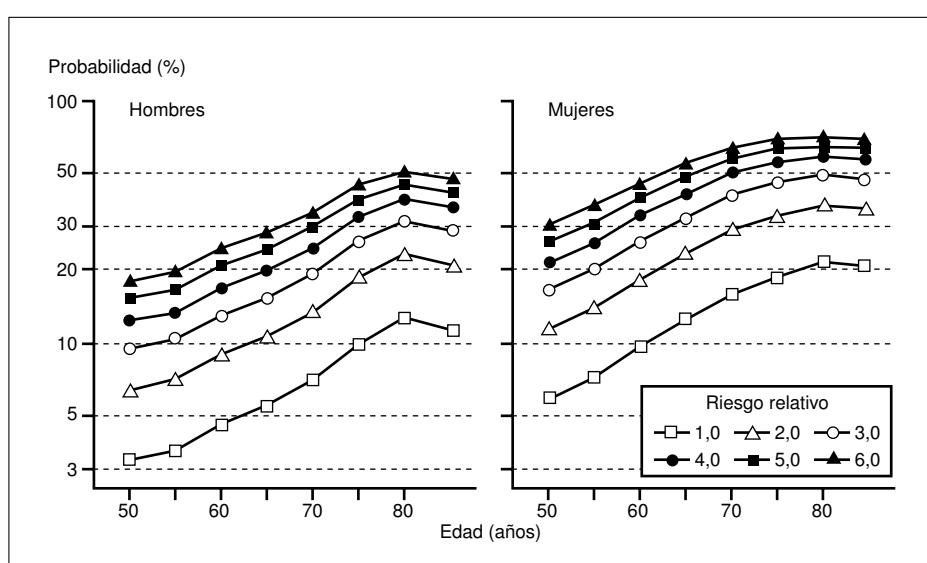


Fig. 6. Probabilidad a diez años (%) de una fractura osteoporótica (fractura de cadera, antebrazo distal, humeral proximal o vertebral clínico) en hombres y mujeres de Suecia según edad y riesgo relativo⁶¹.

cipio de que la medidas de la DMO están indicadas en individuos con factores de riesgo para fractura y que el tratamiento se recomienda en aquéllos con un DMO por debajo de un valor crítico. En algunos países los reembolsos para los costes del tratamiento dependen de tales umbrales para la DMO. En Europa los valores críticos corresponden a una puntuación *T* de -2,5 DE, al contrario que en los EE.UU. donde se usan criterios menos rigurosos. Es evidente, sin embargo, que el riesgo de fractura para cualquier puntuación *T* dada varía de forma destacada en función de la edad y de otros factores de riesgo. Este aspecto ha llevado a la visión de que las intervenciones deberían tener por objetivo aquéllos con alto riesgo con independencia del umbral de la DMO fijado. En este sentido la DMO se utiliza como una evaluación de riesgo, ya que en muchos casos los umbrales de intervención serán menos rigurosos que el umbral diagnóstico. De este modo los umbrales de intervención necesitan diferenciarse de los umbrales de diagnóstico y basarse en las probabilidades de fractura. Una probabilidad de fractura a 10 años parece ser un marco de tiempo adecuado.

Hay que superar muchos problemas en el desarrollo de las pautas de evaluación. Se necesita tener en cuenta no solamente el riesgo de fractura de cadera, sino también el de otras fracturas que contribuyen significativamente a la morbilidad, especialmente en individuos más jóvenes. Un enfoque prometedor es ponderar las probabilidades de fractura de acuerdo con la inutilidad que conlleva en comparación con la probabilidad de fractura de cadera. Es necesario, asimismo, tomar en consideración la gran variedad geográfica de las probabilidades de fractura en todo el mundo. El desafío adicional de futuro será el de identificar los factores de riesgo que predicen fracturas con alta validez en diferentes regiones del mundo y de sus aportaciones independientes, para poder construir y finalmente validar modelos en cohortes independientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107-10.
2. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
4. Department of Health. Quick reference primary guide on the prevention and treatment of osteoporosis. London: Department of Health, 1998.
5. European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998.
6. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D, on behalf of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.
7. Royal College of Physicians. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. London: RCP, 1999.
8. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-9.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27:585-90.
10. National Osteoporosis Foundation. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines. *Osteoporos Int* 1998;8 (Suppl. 4):1-88.
11. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1998.
12. Kanis JA, Torgerson D, Cooper C. Comparison of the European and US practice guidelines for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:28-32.
13. Kroger H, Lunt M, Reeve J, Dequeker J, Adams JE, Birkenhager JC, et al. Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip. The European Quantitation of Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int* 1999;64:191-9.
14. Kanis JA, Glüer CC for the Committee on Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
15. Kanis JA, Johnell O, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture in Sweden according to relative risk: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 2000;11:120-7.
16. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519-28.
17. Anonymus. Statin therapy-what now? *Drug Ther Bull* 2001;39:17-21.
18. Wood D, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorella K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
19. Johannesson M, At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention= *Eur Heart J* 2002; en prensa.
20. Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Pickin DM, Payne JN. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary artery disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996;348:387-8.
21. Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW. The Sheffield table for primary prevention of coronary heart disease. *Corrected Lancet* 1996;348:121-2.
22. Cooper C, Aihie A. Osteoporosis recent advances in pathogenesis and treatment. *Q J Med* 1994;87:203-9.
23. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fracture is underestimated. *Osteoporos Int* 1998;8:599-603.
24. United Nations. The sex and age distributions of population. The 1994 revision of the United Nations global population estimates and projections. New York: UN, 1995.
25. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74.
26. Johnsson B, Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999;10:193-9.
27. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johnsson B, De Laet C, Dawson A. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 2000;26:387-91.
28. Olsson JO, Kanis JA, Johnell O, Johansson C, Ruudgren A, Mellstrom D. Does the predictive value for hip fracture of a calcaneal bone mineral measurement change with time (abstract). *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl. 2)S103.
29. Luukinen H, Kakonen S-M, Pettersson K, Koski K, Laippala P, Lovgren T, et al. Strong prediction of fractures amongst older adults by the ratio of carboxylated to total serum osteocalcin. *J Bone Miner Res* 2000;15:2473-8.
30. Jones G, Nguyen PN, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994;4:277-82.
31. Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999;9:29-37.
32. Greendale GA, Barrett-Connor E. Outcome of osteoporotic fractures: In: Marcus R, Freedman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 1998;635-44.
33. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture

- in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
34. McClung MR, Geusens P, Miller P, Zippel H, Benson WG, Roux C, et al for the Intervention Programme Study Group. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:222-34.
35. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med* 1991;115:837-42.
36. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skorci B, et al. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population based study. *Osteoporos Int* 1999;10:240-7.
37. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992;13:S51-9.
38. Melton LJ, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chessenut CH, Einhorn TA, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
39. Sanders KM, Pasco JA, Ugoni AM, Nicholson GC, Seeman E, Martin TJ, et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the Geelong osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1988;13:1337-42.
40. 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;12:417-27.
41. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bussard H, Jaeger P. Incidence and direct medical cost of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int* 1997;7:414-25.
42. Phillips S, Fox N, Jacobs J, Wright W E. The direct medical cost of osteoporosis from American women aged 45 and older, 1986. *Bone* 1998;9:271-9.
43. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
44. Bacon WE, Maggi S, Looker A, Harris T, Navi CR, Giacconi J, et al. International comparison of hip fracture rates in 1988-1989. *Osteoporos Int* 1996;6:69-75.
45. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 1992;2:298-302.
46. Elffors L, Allander A, 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;4:253-63.
47. Singer BR, McLauchlan CJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fracture in 15 000 adults: the incidence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:234-8.
48. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA. The hospital burden of vertebral fracture: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 1997;7:138-44.
49. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995;225-47.
50. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for assessment guidelines. *J Bone Miner Res* 2002; en prensa.
51. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
52. DeLaet CED, van Hout BA, Burger H, Hoffman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-5
53. DeLaet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hoffman A, Weel AEAM, Pols IHAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587-93.
54. Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H, Alhava E, Saarikoski S. Relationships between risk factors and fractures differ by type of fracture: a population-based study of 12 192 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1998;8:25-31.
55. 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.
56. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hansherr E, et al for the EPIDOS group.
57. Granero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998;8:563-9.
58. Garnero P, Hauser E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women. The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
59. Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Demlas PD, Kanis JA. Biochemical markers and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2002;13:523-6.
60. De Laet CED, Oden A, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Case finding and opportunistic screening: a mathematical approach. *J Bone Miner Res* 2001;16(Supl. 1):S414.
61. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002;30:251-8.