

EDITORIAL / Editorial

¿PARA QUÉ SIRVE EL FRAX?

Ariel Sánchez *

Centro de Endocrinología, Rosario.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en 2008 un reporte técnico para evaluar la osteoporosis a nivel primario, basado en serios estudios epidemiológicos efectuado por un grupo de expertos liderado por el Prof. John Kanis. Se abrió el sitio en Internet FRAX™,¹ como medio para auxiliar a los profesionales médicos de todo el mundo en la identificación de pacientes que necesitan tratarse, por presentar un alto riesgo fracturario. La Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) ha respaldado ese instrumento.

El FRAX calcula el riesgo de fracturas osteoporóticas (en general, y en particular de cadera) usando factores clínicos de riesgo (FR), y será de considerable utilidad en países donde la densitometría ósea no está ampliamente disponible o resulta muy costosa.

Los FR individuales como edad, sexo, peso, talla, y la densidad mineral ósea del cuello femoral (DMO) –si se conoce– entran en el cálculo, junto con los antecedentes personales y familiares de fracturas, tabaquismo actual, consumo diario de alcohol, uso crónico de corticoides, artritis reumatoidea u otras causas de osteoporosis secundaria. El algoritmo informa el riesgo de probables fracturas a 10 años en forma de porcentaje, el cual –dependiendo de cómo se definan los niveles de intervención– permite guiar decisiones terapéuticas y la cobertura del tratamiento por los sistemas de salud.

Como lo demuestran muchos estudios epidemiológicos, la mitad de los pacientes que tienen fracturas por fragilidad no caen en la calificación de osteoporosis de la OMS (T-score inferior a -2,5). Por lo tanto, el FRAX es un instrumento útil para evaluar el riesgo de fracturas en pacientes individuales, sobre todo cuando no se dispone de una medición de la DMO.

Recientemente, un grupo de expertos argentinos analizó las ventajas y las desventajas del FRAX.²

La evaluación del riesgo absoluto de fracturas (RAF) a 10 años es un parámetro fácil de entender y resulta útil para médicos y pacientes por igual. En una encuesta realizada en Canadá entre médicos clínicos que habían recibido informes densitométricos de sus pacientes, la mayoría prefirió el informe del RAF a la simple calificación de la DMO por el T-score; esto fue especialmente cierto para médicos no especializados.³

El calculador FRAX está disponible para poblaciones de distintos países, entre ellos la Argentina: se usaron para la adaptación del algoritmo a nuestro país los datos de incidencia de fracturas de cadera en Rosario,⁴ y el estudio de FR en pacientes rosarinos con ese tipo de fractu-

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar



ra⁵ (Kanis: comunicación personal). Se está trabajando para adaptar el calculador a otros países de la región.⁶ La conveniencia del uso de calculadores específicos para cada país está ilustrado por un reciente informe canadiense: aunque los modelos FRAX de Estados Unidos y de Gran Bretaña brindaron predicciones cercanas a las del FRAX Canadá, el modelo sueco sobreestimó significativamente el riesgo fracturario de mujeres canadienses.⁷

La medición del RAF puede ser de 0-5% en sujetos sanos jóvenes de ambos sexos, y llega a 50-80% en mujeres mayores con osteoporosis establecida.⁸

La pregunta obvia es ¿a qué nivel de RAF debería indicarse tratamiento a un paciente individual? La respuesta es compleja y depende de circunstancias y de factores económicos locales. En el Reino Unido, por ejemplo, un tratamiento con un costo de alrededor de £25.000 por año de calidad de vida ganado se considera costo-efectivo; usando este criterio, un RAF de 7% ya justifica la intervención terapéutica en ese país.⁹ La proporción de la población femenina estadounidense potencialmente tratable es de 24-47% según la edad, y ello resultaría razonable en términos financieros; un RA de fractura de cadera de 3% ó superior, y un RA de cualquier fractura por fragilidad de 10% ó superior, justifican el tratamiento anti-osteoporótico en los Estados Unidos, según una publicación reciente.¹⁰

Otra posible aplicación del cálculo del RAF es la evaluación de la eficacia de las drogas para la osteoporosis.⁸ El FRAX ha sido aplicado en varios estudios de fase III para determinar las características de los pacientes enrolados. Sobre esa base, se ha estimado que el mayor beneficio del tratamiento (o sea, la mayor reducción de la tasa de fracturas luego de 3 años) se ve en el subgrupo de pacientes con mayor RAF al comienzo del ensayo clínico.¹¹⁻¹³

En este número de *Actualizaciones en Osteología* Torresani y col. presentan los resultados del cálculo de RAF en una serie de mujeres ambulatorias evaluadas con el FRAX Argentina sin consideración de su DMO, y la evaluación del peso relativo de distintos FR en la calificación final. Resulta muy interesante comentar los estudios (hasta ahora muy escasos) dirigidos a comprobar la validez del modelo FRAX. Una comparación de la habilidad de la DMO aislada de los FR clínicos y de su combinación para detectar mujeres mayores de 65 años en riesgo de sufrir fractura de cadera, hecha por Johansson y col., reporta que la DMO seleccionó más mujeres que los FR (6,5 vs. 5,3%). La DMO también identificó un mayor número de casos de fracturas de cadera (219/1.000) que los FR (140/1.000). La combinación de ambos (DMO + FR) identificó a menos mujeres por encima del umbral de riesgo que el uso de la DMO sola (168/1.000 vs. 219/1.000), respectivamente, pero con un riesgo más alto de fractura de cadera (valor predictivo positivo: 8,6 vs. 6,1%); y, en consecuencia, con un número necesario para tratar –NNT– más bajo (33 vs. 47). La conclusión de este trabajo fue que el uso del FRAX en combinación con la DMO mejora el desempeño en la evaluación del RAF.¹⁴ Un reciente trabajo hecho en Alemania halló que el antecedente de fracturas traumáticas predice las nuevas fracturas osteoporóticas mayores tan bien como una combinación de edad + DMO del cuello femoral (DMO-CF) y el FRAX. En ese estudio, el FRAX no predijo las fracturas de cadera incidentes. Estos hallazgos sugieren que el FRAX predice bien las fracturas osteoporóticas mayores; sin embargo, si se conocen los antecedentes fracturarios, la DMO-CF y la edad, los FR adicionales del sistema FRAX no mejoran significativamente la predicción de nuevas fracturas. Una combinación de antecedente de fracturas, edad y DMO-CF es el principal predictor de fracturas osteoporóticas mayores.¹⁵ Donaldson y col. analizaron datos del brazo placebo del FIT (*Fracture Intervention Trial*): 3.221 mujeres postmenopáusicas cuyas prevalencia inicial de fracturas vertebrales y DMO eran conocidas y que tuvieron un seguimiento de 3,8 años.¹⁶ El FRAX predijo las nuevas fracturas vertebrales con un valor predictivo significativamente mayor cuando se incluyó el valor de la DMO. La existencia inicial de fracturas vertebrales más la edad y la DMO

predijeron nuevas fracturas vertebrales mejor que una combinación del antecedente de fractura vertebral y FR. Además, las fracturas vertebrales prevalentes + edad + DMO predijeron nuevas fracturas vertebrales radiológicas significativamente mejor que el FRAX con DMO. De modo que si bien el FRAX (con o sin el dato de la DMO) es un buen predictor de fracturas osteoporóticas, la combinación de fracturas vertebrales prevalentes, la edad y la DMO es el mejor predictor de futuras fracturas vertebrales.

Un estudio canadiense observó una fuerte correlación lineal entre la tasa de fractura predicha y la real ($r = 0,95$), aunque en mujeres mayores de 77 años la tasa observada excedió la estimación, hecha con el FRAX de Suecia, dada la similitud de datos epidemiológicos entre ese país y la provincia de Manitoba.¹⁷

Hace un año calculé el RA de fracturas de cadera en un centenar de pacientes consecutivas que acudieron para hacer densitometría de cadera (edad promedio 70 años, 46% con osteoporosis densitométrica, y 44% con antecedentes de fractura) mediante dos métodos: FRAX Argentina, y el nomograma de Nguyen y col.¹⁸ Obtuve resultados dispares: $27,4 \pm 19,0\%$ (Nguyen) vs. $2,7 \pm 3,1$ (FRAX). Esto puede atribuirse a que las caídas no son consideradas en el algoritmo FRAX, mientras que sí entran en el cálculo mediante el nomograma de Nguyen. Una comparación similar fue hecha en Polonia en más de 2.000 mujeres postmenopáusicas, 28% de las cuales habían sufrido al menos una caída en el año previo: si bien hubo una concordancia del 80% entre ambos métodos, el análisis ROC otorgó mejor desempeño para determinar el RAF al método de Nguyen.¹⁹ Es oportuno subrayar acá que especialmente en la población añosa las caídas son un importantísimo factor predisponente para fracturas. En un estudio de 236 varones y 662 mujeres mayores de 50 años que concurrían a un centro de atención primaria en la zona centro de Rosario, un tercio había sufrido una caída en el año previo (22,5% de los varones y 37,4% de las mujeres), con mayor frecuencia de caídas conforme avanzaba la edad ($p = 0,01$). La consecuencia de la caída fue una fractura en 13% de los casos.²⁰

La prueba de fuego de la exactitud del FRAX para predecir el RAF vendrá sin duda de su aplicación al estudio de grandes grupos de pacientes cuyos datos fracturarios puedan ser bien documentados a lo largo de varios años de seguimiento. Una publicación en este sentido refiere la experiencia hecha en la cohorte de Framingham, en la que 5.248 pacientes de 65 años de edad promedio fueron seguidos por casi 10 años. La predicción por FRAX fue de 166 fracturas de cadera; se observaron 163. Sin embargo, FRAX subestimó el RAF en 32% entre personas de 76-90 años de edad; y lo sobreestimó en 27% entre los de 40-75 años.²¹ Similar observación (subestimación del riesgo en mujeres añosas) se hizo al aplicar el modelo FRAX a la cohorte de mujeres de Lyon (OFELY).²² Del Río y col. analizaron una numerosa cohorte de mujeres barcelonesas con el FRAX España, y hallaron un cociente de 3,1 (IC 95%: 2,8-3,5) entre fracturas observadas y esperadas; esta subestimación fue independiente del T-score inicial, del número de FR y del tiempo de seguimiento.²³

Se puede concluir entonces que el FRAX es un instrumento interesante capaz de brindar una estimación ajustada del riesgo de fracturas osteoporóticas, aun en ausencia del dato de la DMO, pero que mejoraría la exactitud de la predicción, sobre todo en la población de mayor edad, si introdujera el dato de las caídas en el algoritmo.

Como siempre, debe quedar claro que la correcta evaluación del riesgo absoluto de fractura en pacientes individuales dependerá sobre todo de un ponderado juicio clínico.



Referencias

1. FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool. En <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
2. Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri AL, Schurman L, Sánchez A. FRAX™: un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 571-5.
3. Leslie WD, for the Manitoba Bone Density Program. Absolute fracture risk reporting in clinical practice: A physician-centered survey. *Osteoporos Int* 2008; 19: 459-63.
4. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
5. Masoni A, Morosano M, Tomat MF, Pezzotto MF, Sánchez A. Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas de cadera. Análisis multivariado. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 423-8.
6. Morales-Torres J, Clark P, Delezé-Hinojoza M, et al. Fracture risk assessment in Latin America: is Frax™ an adaptable instrument for the region? *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1085-91.
7. Leslie WD, Lix L, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Direct Comparison of Four National FRAX® Tools for Fracture Prediction. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Toronto, 2010.
8. Moayyeri A. The importance and applications of absolute fracture risk estimation in clinical practice and research. *Bone* 2009; 45: 154-7.
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21(Suppl 2): S407-13.
10. Tosteson ANA, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19: 437-47.
11. McCloskey EV, Johansson H, Oden A et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy. Additional results from a double blind, placebo controlled randomised study. *Osteoporos Int* 2009; 20:811-8.
12. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX®. *Bone* 2009; 44: 49-54.
13. Ström O, Macarios D, Badamgarav E, et al. A UK Denosumab cost-effectiveness model incorporating FRAX® and adherence (Abstract). Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
14. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1675-82.
15. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. Predictive value of FRAX® for the prediction of major osteoporotic fractures: The OPUS study. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Toronto, 2010.
16. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1793-9.
17. Leslie WD, Tsang JF, Lix LM. Validation of ten-year fracture risk prediction: A clinical cohort study from the Manitoba Bone Density Program. *Bone* 2008; 43: 667-71.
18. 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.
19. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, et al. Ten-year probability of osteoporotic fracture in

- 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010; 46: 1661-7.
20. Morosano M, Masoni A, Sánchez A, Pezzotto S. Falls in subjects with and without osteoporotic fractures from a sample of primary care (PC) patients living in Rosario City, Argentina (Abstract). *Osteoporos Int* 2010; 21(Suppl 2): S79.
 21. Samelson E, Berry S, Goldberg J, et al. Comparison of 10-year probability of hip fracture predicted by FRAX and observed hip fracture incidence in the Framingham Osteoporosis Study (Abstract). Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
 22. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas P, Chapurlat R. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
 23. Del Río L, Tebe C, Johansson H, et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool FRAX[®] in a Spanish population. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.