

Predictores del riesgo de fractura en una población de mujeres postmenopáusicas mediante el procedimiento estadístico binario CART

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000400003>

Campillo-Sánchez F¹, Usategui-Martin R², Gil J³, Ruiz de Temiño A⁴, González-Silva Y⁵, Ruiz-Mambrilla M⁶, Dueñas-Laita A⁷, Pérez-Castrillón JL⁸

1 Servicio de Ginecología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara (España)

2 Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). Universidad de Valladolid. Valladolid (España)

3 Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila (España)

4 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid (España)

5 Gerencia de Atención Primaria. Salamanca (España)

6 Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid (España)

7 Departamento de Medicina. Unidad de Toxicología Clínica. Universidad de Valladolid. Valladolid (España)

8 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid (España)

Fecha de recepción: 10/11/2020 - Fecha de aceptación: 22/12/2020

Resumen

Objetivo: La principal consecuencia de la osteoporosis es la fractura por fragilidad asociada a elevada morbimortalidad. La predicción de la misma puede ayudar a identificar la población de mayor riesgo y establecer medidas de prevención. El objetivo de este estudio fue valorar la utilidad de diversos factores en su prevención comparando la densidad mineral ósea (DMO), el cálculo del riesgo absoluto de fractura con la herramienta FRAX[®] con y sin DMO, y los datos clínicos.

Material y método: Se realizó un estudio longitudinal de 8 años de duración en una población de mujeres postmenopáusicas, osteoporóticas y no osteoporóticas. A todas ellas se les realizó una historia clínica protocolizada, DMO de columna y cadera, y el FRAX con y sin DMO. A los 8 años se identificaron las fracturas existentes. Además de realizar una estadística paramétrica y no paramétrica con SPSS 21.1, se realizó un método del árbol de clasificación y regresión (CART) para evaluar las posibles interacciones entre los factores de riesgo de fractura.

Resultados: Se incluyeron 276 pacientes postmenopáusicas cuya edad media al inicio del estudio fue de 61,08±8,43 años y un índice de masa corporal (IMC) de 25,67±4,04. El 56,5% de las pacientes (n=156) fueron diagnosticadas de osteoporosis antes del inicio de nuestro estudio, y todas ellas fueron tratadas. Pasados los 8 años de seguimiento, 72 pacientes (24,6%) sufrieron fractura y 17 (6,2%) también sufrieron una segunda fractura. Los resultados del análisis CART nos mostraron que el principal factor de riesgo para sufrir una fractura osteoporótica tras 8 años de seguimiento fue el haber sufrido fracturas previas. Entre las pacientes que habían sufrido una fractura previa, el tener una DMO del cuello femoral menor de 0,67 fue el principal factor de riesgo.

Conclusiones: La utilización de un procedimiento estadístico binario (CART), en una cohorte de pacientes nos permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracturas en función de parámetros clínicos y de pruebas complementarias sencillas de realizar y establecer medidas terapéuticas más eficaces.

Palabras clave: osteoporosis, fractura, FRAX, densidad mineral ósea, análisis CART.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad asociada a una elevada morbimortalidad cuya incidencia se incrementa con el envejecimiento de la población. Se ha definido como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por un deterioro

de la microarquitectura ósea y un descenso de la masa ósea que determina un incremento de la fragilidad con una mayor susceptibilidad a la aparición de fracturas¹. Es una enfermedad clínicamente silente que no se manifiesta hasta que aparecen sus complicaciones, las fracturas.



Correspondencia: José Luis Pérez-Castrillón (uvacastv@gmail.com)

Las principales consecuencias de la osteoporosis son las fracturas por fragilidad que pueden aparecer en diferentes localizaciones, aunque se consideran típicas las vertebrales, la distal de radio y la proximal de fémur^{2,3}. Son fracturas con un elevado coste económico y están asociadas a una mayor morbimortalidad, específicamente la vertebral y la proximal de fémur. La mortalidad por fractura de cadera, la manifestación más grave de la osteoporosis, es del 8% durante el primer mes tras la fractura (mortalidad aguda). Al año, la mortalidad se eleva al 30%⁴. Por otra parte, la recuperación de aquellos pacientes que no fallecen es pobre. Únicamente un 30% de los pacientes que sufren una fractura de cadera vuelven a la situación basal⁵. La fractura vertebral presenta una incidencia superior a la fractura de cadera. Mientras que esta última tiene una incidencia anual de 1,3-1,9 casos/1.000 habitantes/año, la vertebral es de 13,6/1.000 habitantes/año en varones y 29,3/1.000 habitantes/año en mujeres². Aunque su mortalidad es inferior a la fractura de cadera, no es despreciable, especialmente en los pacientes con patología respiratoria asociada^{6,7}. Por ello, los tratamientos irán dirigidos a prevenir su aparición mediante las medidas terapéuticas adecuadas. Para establecer el tratamiento más adecuado es necesario disponer de elementos diagnósticos aislados que ayuden a identificar el riesgo individual de cada paciente mediante pruebas complementarias o mediante la realización de escalas de riesgo.

La densidad mineral ósea (DMO) ha demostrado su capacidad para predecir el riesgo de fractura, así como demostrar la eficacia anti-fractura de los diversos tratamientos⁸. Esto ha podido demostrarse en un meta-análisis, aunque su utilidad en pacientes individuales es menos valorable⁹. Por otra parte, hay un número importante de fracturas cuya DMO está en el rango de la osteopenia¹⁰.

Debido a la dificultad existente en algunos países para realizar densitometrías, se desarrollaron diferentes procedimientos clínicos para determinar el riesgo de fractura y la indicación de densitometría¹¹. Estos procedimientos no han tenido una clara implementación debido al desarrollo adquirido por la herramienta FRAX[®]. Esta escala de riesgo tiene como objetivo determinar el riesgo de fractura en hombres y mujeres entre 40 y 90 años, cuenta con los datos favorable de estar patrocinada por la Organización Mundial de la Salud y disponer de una herramienta informática muy sencilla de aplicar, estando el riesgo ajustado por países¹². Sin embargo, también plantea problemas como la no inclusión de factores de riesgo de fractura importantes como las caídas, la falta de definición de causas secundarias de osteoporosis o la dosificación de corticoides, la infraestimación del riesgo de fractura mayor osteoporótica en algunas poblaciones y la falta de validez en pacientes osteoporóticos tratados. Por otra parte, se ha observado que datos clínicos simples tienen una capacidad de predicción comparable con el FRAX¹⁰.

Por todo ello, el objetivo de este estudio fue valorar la capacidad de predicción de fractura de la aDMO, del FRAX con o sin DMO y de datos clínicos en una población de mujeres osteoporóticas tratadas y no osteoporóticas pero con factores de riesgo de la enfermedad durante un seguimiento de 8 años, aplicándose el método del árbol de clasificación y regresión (CART). Todo ello con el objetivo final de identificar a las pacientes que tengan un mayor riesgo de fractura osteoporótica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal en mujeres postmenopáusicas con sospecha de osteoporosis o con diagnóstico de osteoporosis. Los criterios de inclusión eran: amenorrea de más de 12 meses de evolución y sospecha diagnóstica o diagnóstico de osteoporosis según los criterios clínicos establecidos por *National Osteoporosis Foundation's Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*¹³. Los criterios de exclusión fueron: la ausencia de factores de riesgo de osteoporosis, no disponer datos de seguimiento y la no firma del consentimiento informado. A todas las mujeres se les realizó una historia clínica protocolizada donde se recogieron datos demográficos, factores relacionados con el estilo de vida y enfermedades previas. Se les midió la talla y el peso calculándose el índice de masa corporal (peso -kg-/altura² -m-). Los datos iniciales se recogieron en 2011. A todas las pacientes se les calculó el FRAX incluyendo la DMO y sin incluirla. Se revisaron las historias clínicas de las pacientes en 2019. Las fracturas clínicas se identificaron a partir de los informes de Traumatología y Urgencias. En caso de duda, se revisaron las radiografías. Se valoraron las radiografías laterales de columna para identificar fracturas incidentales aplicándose los criterios de Genant¹⁴.

Densitometría ósea

Para determinar la DMO se utilizó un densitómetro DXA Prodigy[®] (GE Healthcare, Madison, Wisconsin, EE.UU.) de acuerdo con las recomendaciones provistas por el fabricante. La aDMO se realizó en columna lumbar (L1-L4), cuello femoral y cadera total. La T-score fue evaluada empleando los valores de normalidad de la población española.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DS), mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar las variables categóricas. La distribución de las variables se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables paramétricas, se aplicó el test de análisis de varianza (ANOVA). Para las variables no paramétricas, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney (2 grupos) o la prueba de Kruskal-Wallis (más de 2 grupos).

El análisis CART se utilizó para evaluar las posibles interacciones entre los factores de riesgo de fractura asociados estadísticamente con el haber sufrido fractura tras 8 años de seguimiento. El análisis CART es un método de partición binario que produce una estructura gráfica que se asemeja a un árbol de decisión¹⁵. Esto permite la identificación de subgrupos de sujetos con un mayor riesgo de sufrir fractura osteoporótica. El conjunto de pacientes que contiene la muestra completa se clasifica en grupos en función de un factor dependiente (en este caso: pacientes que han sufrido fractura vs. pacientes que no han sufrido fractura). En el procedimiento se examinan todos los posibles factores (o variables) independientes y se selecciona el que esté más estrechamente asociado con respecto a la variable dependiente y se crean dos nuevos grupos (nodos). El proceso de partición se repite en cada nodo y se detiene cuando no hay asociación estadística entre la variable dependiente y las variables independientes, o cuando el tamaño de la muestra del grupo es pequeño. En el análisis CART se aplicó el ajuste de Bonferroni.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.).

Aspectos éticos

El protocolo se ajustó a la Declaración de Helsinki (2008) de la Asociación Médica Mundial. Fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, España) y está en cumplimiento a la ley española de protección de datos (LO 15/1999) y sus especificaciones (RD 1720/2007). Todas las pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento.

RESULTADOS

Nuestro trabajo incluyó el estudio y seguimiento de 276 pacientes postmenopáusicas cuya edad media al inicio del estudio fue de $61,08 \pm 8,43$ años. El IMC fue de $25,67 \pm 4,04$. La práctica totalidad de las pacientes era de etnia caucásica ($n=274$, 99,6%), una sola paciente era de etnia sudamericana (0,4%). En referencia a los datos ginecológicos, la edad de la menarquia fue de $13,03 \pm 1,46$ años y la edad de la menopausia fue de $47,99 \pm 5,75$ años. Las pacientes tuvieron una media de $2,07 \pm 1,3$ hijos. El 56,5% de las pacientes ($n=156$) fueron diagnosticadas de osteoporosis antes del inicio de nuestro estudio, y todas ellas fueron tratadas. Pasados los 8 años de seguimiento, 72 pacientes (24,6%) sufrieron fractura y 17 (6,2%) también sufrieron una segunda fractura; 61 pacientes (22,1%) sufrieron una fractura con más de 55 años de edad. Los datos de la población global aparecen recogidos en la tabla 1.

Había 16 (8,6%) pacientes tratadas con tiazidas, 32 (17,1%) con inhibidores del receptor de la serotonina, 1 (0,5%) con inhibidores androgénicos, 8 (4,3%) con beta-bloqueantes, 20 (10,7%) con hormonas tiroideas, 74 (27%) con antirresortivos, 4 (1,5%) con terapia hormonal sustitutiva, 11 (4%) con terapia anabólica, 25 (9%) con corticoides y 10 (3,6%) con ranelato de estroncio. La tabla 2 muestra las características de las pacientes incluidas divididas en dos grupos: pacientes con fracturas en los 8 años de seguimiento y pacientes sin fracturas.

Los resultados del análisis CART nos mostraron que el principal factor de riesgo para sufrir una fractura osteoporótica tras 8 años de seguimiento fue el haber sufrido fracturas previas. Entre las pacientes que habían sufrido una fractura previa, el tener una DMO del cuello femoral menor de 0,67 fue el principal factor de riesgo. Entre las pacientes que no habían sufrido fracturas previas, los principales factores de riesgo fueron el IMC y el tener un FRAX sin DMO (fractura mayor osteoporótica) mayor de 9,30 (Figura 1). En la figura 2 se muestran los resultados del análisis CART en las pacientes diagnosticadas de osteoporosis; los principales factores de riesgo para sufrir una fractura tras 8 años de seguimiento fueron el haber sufrido fracturas previas y el tener una DMO del cuello femoral menor de 0,663; entre las pacientes que no habían sufrido fracturas previas, el principal factor de riesgo fue el tener más de 67 años (Figura 2). Finalmente, los resultados del análisis CART en las pacientes no diagnosticadas de osteoporosis mostraron que los principales factores de riesgo para sufrir una fractura osteoporótica fueron tener más de 55 años y haber sufrido patologías previas no óseas, comorbilidad asociada (Figura 3).

Tabla 1. Características generales de la población incluida

Edad (años)	61,08 ± 8,43
Edad de la menarquia (años)	13,03 ± 1,46
Edad de la menopausia (años)	47,99 ± 5,75
Número de hijos	2,07 ± 1,20
IMC (kg/m ²)	25,67 ± 4,04
FRAX sin DMO (fractura mayor osteoporótica)	2,17 ± 3,83
FRAX sin DMO (fractura de cadera)	2,17 ± 3,83
FRAX con DMO (fractura mayor osteoporótica)	12,49 ± 9,11
FRAX con DMO (fractura de cadera)	3,15 ± 4,04
FRAX con DMO (fractura de cadera), riesgo alto	71 (27,6%)
Antecedentes familiares de fractura	42 (15,2%)
Antecedentes familiares de osteoporosis	104 (37,8%)
Tabaco	88 (30,0%)
Alcohol	3 (1,1%)
Fracturas previas	87 (37,8%)
Antecedentes patológicos (no óseos)	62 (19,7%)
DMO lumbar, g/cm ²	0,860 ± 0,130
DMO cuello femoral, g/cm ²	0,834 ± 0,138
DMO cadera total, g/cm ²	0,860 ± 0,130
Osteoporosis	156 (56,2%)

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea. Datos expresados como medias ± desviación estándar y número absoluto (porcentaje).

Tabla 2. Características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, comparando las que sufrieron una fractura por fragilidad y las que no sufrieron fracturas

	Fractura tras 8 años de seguimiento		Valor de p
	No (n = 215)	Sí (n = 61)	
Edad (años)	57,74 ± 7,40	60,96 ± 5,69	0,039
Edad de la menarquía (años)	12,91 ± 1,52	13,03 ± 1,50	0,711
Edad de la menopausia (años)	48,45 ± 5,50	49,26 ± 5,04	0,501
Número de hijos	2,05 ± 1,23	1,96 ± 1,19	0,736
IMC (kg/m ²)	25,30 ± 4,29	27,21 ± 4,08	0,043
FRAX sin DMO (fractura mayor osteoporótica)	3,98 ± 3,06	5,01 ± 3,52	0,14
FRAX sin DMO (fractura de cadera)	1,05 ± 1,45	1,32 ± 1,79	0,414
FRAX sin DMO (fractura de cadera), riesgo alto	4 (4,3%)	2 (7,4%)	0,514
Antecedentes familiares de fractura	11 (11,8%)	4 (14,8%)	0,68
Antecedentes familiares de osteoporosis	33 (35,9%)	8 (29,6%)	0,549
Tabaco	37 (39,8%)	11 (40,7%)	0,929
Alcohol	1 (1,1%)	1 (3,7%)	0,348
Fracturas previas	17 (18,3%)	9 (33,3%)	0,095
Antecedentes patológicos (no óseos)	29 (31,2%)	4 (14,8%)	0,094
DMO lumbar, g/cm ²	1,04 ± 0,14	1,02 ± 0,19	0,526
DMO cuello femoral, g/cm ²	0,87 ± 0,15	0,86 ± 0,10	0,735
DMO cadera total, g/cm ²	0,90 ± 0,13	0,91 ± 0,10	0,697

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea. Datos expresados como medias ± desviación estándar y número absoluto (porcentaje).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los datos que permiten diferenciar a los pacientes que han sufrido una fractura osteoporótica en el seguimiento son la existencia de una fractura previa, la edad y el FRAX calculado con o sin DMO. Este último dato pierde parte de su valor en el análisis CART, por lo que, probablemente, en nuestra serie es un marcador de severidad de la enfermedad más que un predictor. En el análisis CART, que tiene en cuenta los factores que pueden influir en la aparición posterior de fracturas, observamos que, para el total de la población, el elemento clave es la existencia de fractura por fragilidad previa complementada con una DMO en cuello femoral inferior a 0,67. Mientras que en ausencia de fracturas un IMC de 28 o inferior y un FRAX para fractura mayor osteoporótica por encima de 9,3 serían los elementos determinantes. En pacientes diagnosticadas de osteoporosis, con tratamiento activo, los datos son similares a los descritos para la población general salvo que, en aquellos casos sin fractura previa, la edad por encima de los 67 años es el dato distintivo sin jugar ningún papel el FRAX. Esto es lógico teniendo en cuenta que el FRAX no tiene utilidad en los pacientes osteoporóticos tratados. En las pacientes sin osteoporosis, el factor que determina la aparición de fracturas es la edad por encima de los 55 años y la patología asociada no ósea, la comorbilidad.

La fractura previa constituye el primer determinante en la aparición de fractura posterior, radicando en este hecho la importancia de la prevención secundaria^{16,17}. Hay que tener en cuenta que un elevado porcentaje de hombres y mujeres con alto riesgo, determinado por fractura

previa, no son diagnosticados ni tratados¹⁸. Esto sucede para cualquier localización de fractura por fragilidad, siendo especialmente significativo para la fractura vertebral y la de cadera. En la primera, además de la existencia de fractura, la severidad de la misma según la clasificación de Genant y el número incrementan el riesgo¹⁹. La fractura de cadera es la complicación más grave de la osteoporosis, no solamente por su capacidad para predecir el riesgo posterior, sino por su elevada morbimortalidad. Además, en este caso, la DMO es un predictor fuerte y consistente de fractura posterior²⁰. Nuevos estudios realizados en la práctica clínica real para valorar la eficacia de los distintos tratamientos han mostrado que el incremento de la DMO es un factor determinante en su eficacia para reducción de fracturas²¹. En nuestro estudio la existencia de una DMO en cuello femoral por debajo de 0,660 fue un fuerte predictor concordante con estos datos. Otro factor importante en la aparición de nuevas fracturas es el temporal. De aquí ha surgido el concepto de riesgo inminente de fractura, que es mayor en los primeros dos años tras la fractura^{22,23}. En un estudio realizado en una cohorte que incluyó 377.561 mujeres mayores se observó que el mayor riesgo de fractura se producía en los 5 años siguientes, siendo especialmente frecuente en los dos primeros. Estos autores encontraron que los factores determinantes eran la edad, el lugar de la fractura y la patología ósea asociada²⁴. En nuestro estudio no se ha determinado este riesgo inminente ni la localización de las fracturas posteriores. Sin embargo, en las pacientes no diagnosticadas de osteoporosis, la edad y la patología asociada estuvieron presentes coincidiendo con los datos de esta amplia serie.

Figura 1. Análisis CART (Classification and regression tree) para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en el total de las pacientes incluidas en nuestro estudio

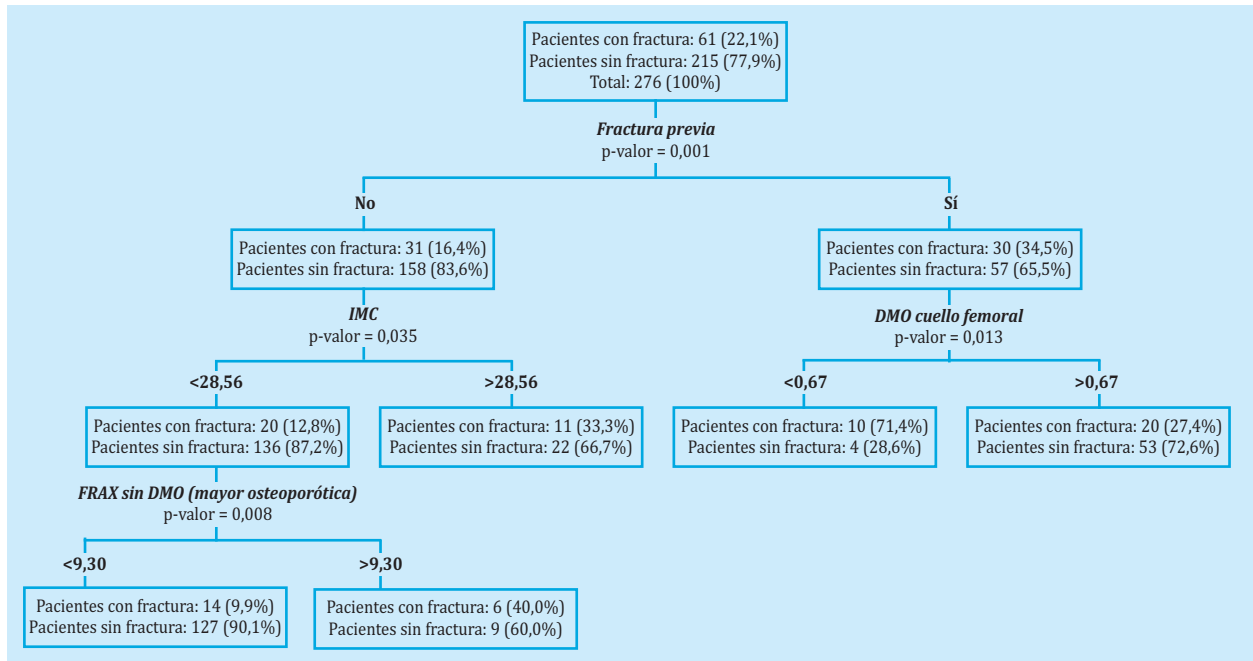


Figura 2. Análisis CART (Classification and regression tree) para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en las pacientes diagnosticadas de osteoporosis

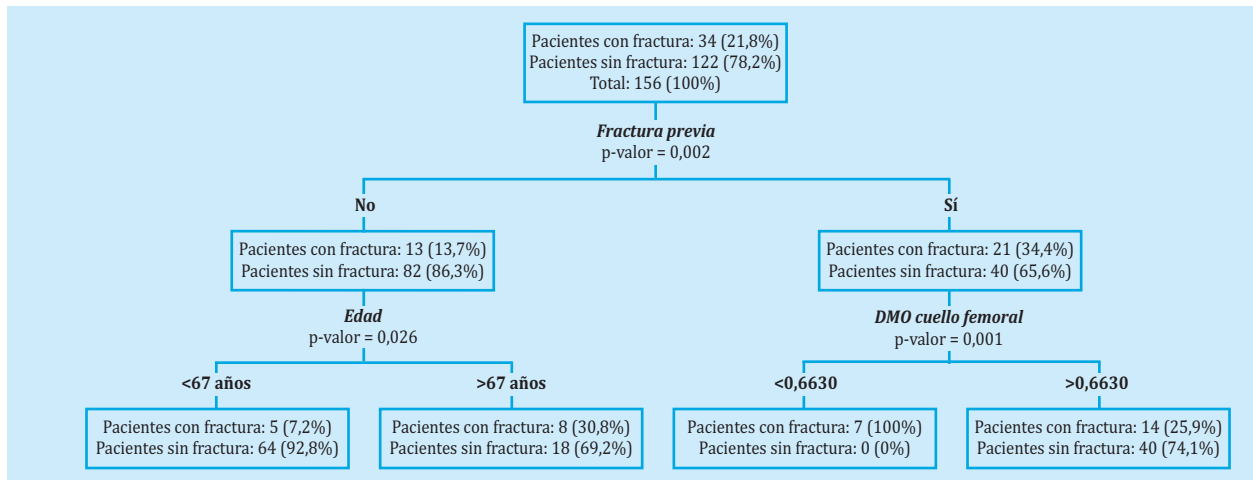
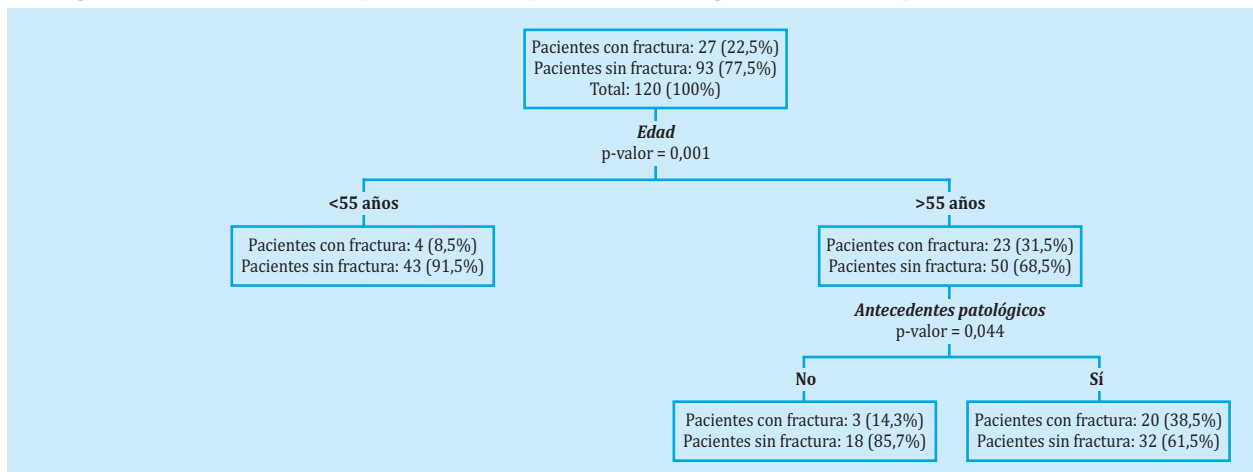


Figura 3. Análisis CART (Classification and regression tree) para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis



La edad fue otro factor de riesgo importante en nuestro análisis CART, especialmente en pacientes sin osteoporosis previa y en pacientes con osteoporosis pero sin fractura previa. Se han publicado numerosos estudios que han confirmado este dato. Ensrud *et al.*²⁵, en una cohorte con 6.652 mujeres y con un seguimiento de 10 años, concluyeron que los modelos basados en la edad y DMO o edad y fracturas predecían el riesgo de forma similar al FRAX. Datos similares fueron obtenidos por Bolland *et al.*²⁶ al comparar dos escalas, FRAX y Garvan, con edad y DMO. En el estudio Glow, con 19.586 mujeres de más de 60 años, se observó que un modelo basado en la edad y fractura previa era superior al FRAX y Q-Fracture sin DMO²⁷.

Otro hecho relevante de nuestro estudio es el pequeño papel del FRAX en nuestro análisis CART. Se observa que el FRAX, tanto con DMO como sin DMO, diferencia las pacientes que se fracturan y no fracturan, pero al realizar un análisis estadístico basado en algoritmos desaparece su valor. Únicamente al analizar el total de la población, en pacientes sin fractura, un FRAX para fractura mayor osteoporótica sin DMO, superior a 9,3, tiene un papel. Este valor de FRAX coincide con los umbrales de FRAX establecidos por Azagra *et al.*²⁸ en su análisis de la cohorte Fridex. Estos autores dividieron a los pacientes en tres grupos considerando de alto riesgo los que presentaban un FRAX superior a 10. Esto puede deberse a varios hechos. En la población española el FRAX infra-estima el riesgo de fractura mayor osteoporótica. Varias cohortes han intentado validarlo analizando las diferencias entre fracturas predichas y observadas²⁹⁻³¹. Los resultados pueden considerarse aceptables en la predicción del riesgo de fractura de cadera, pero no para el de fractura mayor osteoporótica, probablemente por la ausencia de datos epidemiológicos robustos para este tipo de fracturas. La comparación del FRAX con otras pruebas más sencillas, incluyendo entre ellas únicamente la edad, no ha mostrado una mayor capacidad de predicción³². Otro hecho de nuestro

estudio es que las pacientes osteoporóticas estaban recibiendo tratamiento activo, y en estas pacientes no está validado.

Otro dato destacable en las pacientes no osteoporóticas es la importancia de los antecedentes patológicos no óseos, la comorbilidad en la aparición de fracturas. Desafortunadamente, no existe un índice único validado para evaluar la fragilidad en la práctica clínica³³. Algunos índices utilizados se han asociado con un mayor riesgo de fracturas³⁴ y caídas³⁵. La cohorte Glow y la cohorte CaMos utilizaron diferentes índices para evaluar la relación entre la fragilidad y las fracturas, pero ambas incluyen muchos de los parámetros evaluados en nuestro estudio. Las variables del índice de fracturas por fragilidad Glow incluyeron 15 ítems sobre comorbilidad, 12 sobre actividades básicas de la vida diaria (similar al índice de Barthel), 6 ítems sobre signos y síntomas (plenitud de vida, energía, agotamiento, cansancio, dolor/malestar autoevaluado, no intencional, pérdida de peso). El índice de fragilidad utilizado en la cohorte CaMos incluyó 30 ítems, 13 referidos a patología, 5 a aspectos funcionales (visión, audición, marcha, destreza manual/uso de herramientas y cognición) y 12 a salud general y actividades diarias. Sin embargo, el índice de Charlson no se asoció con el riesgo de fractura, aunque en algunos estudios, como el registro SIDIAP, que incluyó a 186.171 hombres, se encontró que un índice de Charlson ≥ 3 se asoció con un mayor riesgo de fractura de cadera³⁶. El dato más novedoso de este estudio es el empleo de la metodología estadística CART para establecer el riesgo de fractura posterior en una población heterogénea que incluyó pacientes osteoporóticos con tratamiento activo y no osteoporóticos.

En conclusión, la utilización de un procedimiento estadístico binario (CART), en una cohorte de pacientes nos permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracturas en función de parámetros clínicos y de pruebas complementarias sencillas de realizar y establecer medidas terapéuticas más eficaces.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrrecht G, Ismail AA, Fin HD, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2002;17:716-24.
3. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16(Suppl):S3-7.
4. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiologic review. *Osteoporos Int*. 2009;20:1633-50.
5. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatrics*. 2016;11:158.
6. Center JR, Nguyen TV, Schneider N, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporosis fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999;353:878-82.
7. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11:556-61.
8. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-62.
9. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, et al. Comparison of denosumab and bisphosphonates in patients with osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1753-65.
10. Siris ES, Brenneman SK, Barret-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2006;17:565-74.
11. Pérez-Castrillón JL, Sagredo MG, Conde R, Del Pino-Montes J, De Luis D. OST risk index and calcaneus bone densitometry in osteoporosis diagnosis. *J Clin Densitom*. 2007;10:404-7.
12. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018;13:118.
13. Cosman F, de Beu SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359-81.
14. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. *J Clin Densitom*. 2000;3:281-90.
15. Breiman L, Friedman J, Olshen R, Stone C. Classification and Regression Trees. 1st ed. Wadsworth International Group, Belmont, California; 1984.
16. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistically synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15 721-9.
17. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos*. 2019;14:12.
18. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int*. 2005;16:134-41.
19. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15:175-9.
20. Black DM, Cauley JA, Wagman R, Ensrud K, Fink HA, Hillier TA. The ability of a single BMD and fracture history assessment to predict fracture over 25 years in postmenopausal women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2018;33:389-95.
21. Abrahamsen A, Ernst MT, Smith CD, Nybo M, Rubin KH, Prieto-Alhambra D, et al. The association between renal function and BMD response to bisphosphonates treatment: Real-world cohort study using linked national registers. *Bone*. 2020;137:115371.
22. Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28:775-80.
23. Schnell A, Curtis JR, Saag KG. Importance of recent fracture as predictor of imminent fracture risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:738-45.
24. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019;30:79-92.
25. 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;169:2087-94.
26. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res*. 2011;26:420-7.
27. Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, Boonen S, Chapurlat R, Lindsay R, et al. Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms without BMD. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2770-7.
28. Azagra R, Roca G, Martin-Sanchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. Umbrales de FRAX para identificar personas con alto o bajo riesgo de fractura osteoporótica en población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:1-8.
29. Tebe C, Del Rio LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom*. 2013;16:231-7.
30. Gonzalez-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.
31. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguye A, Zwart M, Guell 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 Musc Disord*. 2012;13:204.
32. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JV, Bech M, Hermann AP, et al. Comparison of different screening tools (FRAX, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013;56:16-22.
33. De Vries N, Staal J, Van Ravensberg C, Hobbelen J, Olde Rikkert M, Nijhuis-Van der Sanden M. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10:104-14.
34. Li G, Ioannidis G, Pickard L, Kennedy C, Papaioannou A, Thabane L, et al. Frailty index of deficit accumulation and falls: data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) Hamilton cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:185.
35. Kennedy C, Ioannidis G, Rockwood K, Thabane L, Adachi J, Kirkland S, et al. Frailty index predicts 10-year fracture risk in adults age 25 years and older: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CAMOS). *Osteoporos Int*. 2014;25:2825-32.
36. Reyes C, Estrada P, Nogues X, Orozco P, Cooper C, Diaz-Perez A, et al. The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture in elderly men: a population-based cohort. *Osteoporos Int*. 2014;25:1751-8.