

Original

¿Debería la herramienta FRAX tener en cuenta otras variables para evaluar la fractura osteoporótica por fragilidad?

Carlos Gómez Alonso¹, Minerva Rodríguez García^{2,3}, Teresa Naves López¹, Mónica Llana Faedo¹, Carmen Palomo Antequera⁴, Laura Naves Mendivil¹, José Luis Fernández Martín^{1,3}, Manuel Naves Díaz^{1,3}

¹Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ²Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ³REDinREN del ISCIII. ⁴Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. ISPA. Oviedo

Resumen

Introducción y objetivo: el objetivo fue valorar la relevancia de variables no contenidas en el FRAX sobre la incidencia de fractura osteoporótica.

Material y métodos: participaron 316 mujeres > 50 años seguidas 8 años. Se evaluaron variables que recoge FRAX (edad, IMC, fractura previa, antecedentes parentales de fractura de cadera, hábito tabáquico, glucocorticoides, DMO cuello femoral) y que no recoge (edad de menarquia, menopausia, años fértiles y nuliparidad).

Resultados: edad y antecedentes parentales de fractura de cadera se asociaron con fractura de cadera, pero también edad de menopausia y años fértiles. La edad [odds ratio (OR) = 1,09, Intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,01-1,17)] y edad de menopausia [OR = 0,90, IC 95 % = (0,82-0,99)] se asociaron con fractura de cadera tras análisis multivariante ajustado por edad e IMC. IMC, DMO en cuello femoral y nuliparidad se asociaron con fractura de Colles. En el análisis multivariante, solo nuliparidad se asoció con fractura de Colles [OR = 4,59, IC 95 % = (1,59-13,26)]. La fractura mayor osteoporótica se asoció significativamente con antecedentes parentales de fractura de cadera, nuliparidad y años fértiles. En el análisis multivariante, antecedentes parentales de fractura de cadera [OR = 3,26, IC 95 % = (1,23-8,61)], nuliparidad [OR = 3,07; IC 95 % = (1,48-6,37)] y años fértiles [OR = 0,92, IC 95 % = (0,87-0,98)] se asociaron con fractura mayor osteoporótica.

Conclusiones: de las variables del FRAX, edad y antecedentes parentales de fractura de cadera se asociaron con incidencia de fractura mayor osteoporótica y de cadera, pero otras variables ginecológicas tuvieron un peso similar, lo que sugiere que deben ser tenidas muy en cuenta a la hora de realizar la anamnesis de las pacientes.

Palabras clave:
FRAX. Fractura mayor osteoporótica. Fractura de cadera. Incidencia. Variables ginecológicas.

Recibido: 01/06/2023 • Aceptado: 25/08/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: este artículo original ha sido financiado con una beca básica FEIOMM 2022 cuyo investigador principal es Carlos Gómez Alonso.

Gómez Alonso C, Rodríguez García M, Naves López T, Llana Faedo M, Palomo Antequera C, Naves Mendivil L, Fernández Martín JL, Naves Díaz M. ¿Debería la herramienta FRAX tener en cuenta otras variables para evaluar la fractura osteoporótica por fragilidad? Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(3):100-105

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00020

Correspondencia:

Manuel Naves Díaz. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. de Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: mnaves.huca@gmail.com

INTRODUCCIÓN

A pesar de existir un amplio arsenal terapéutico y de disponer de la densitometría ósea, muchos pacientes con riesgo de fractura osteoporótica por fragilidad no se diagnostican ni se tratan. En 2019, se estimaba que en nuestro país 2.985.000 de personas tenían osteoporosis, correspondiendo un porcentaje del 79 % de las mismas al género femenino. Del total de 1.827.000 mujeres con diagnóstico de osteoporosis solo el 36 % reciben tratamiento, existiendo una brecha en el mismo del 64 % (1). Se estima que hasta el 80 % de las personas que han tenido, al menos, una fractura por fragilidad carece de diagnóstico, no son correctamente identificadas y, por tanto, no reciben el diagnóstico ni el manejo posterior que debieran.

La preocupación por el manejo clínico de la osteoporosis ha estimulado el desarrollo de procedimientos para evaluar el riesgo de fractura, utilizando los principales factores de riesgo. Un grupo de expertos desarrolló un instrumento denominado FRAX para identificar las personas con un mayor riesgo de fracturarse en el periodo de 10 años subsiguientes a la evaluación, combinando los principales factores de riesgo de fractura, incorporando la densidad mineral ósea (DMO) cuando estuviera disponible (2). Entre los factores relacionados con las fracturas, la DMO disminuida ha sido identificada como el principal factor de riesgo por su íntima relación con la resistencia ósea. Se han identificado otros factores que también contribuyen de forma significativa al riesgo de fractura. Entre ellos, destacan: los antecedentes familiares e historia personal de fracturas por fragilidad, el bajo peso corporal, el hábito de fumar y la edad que, como es sabido, es uno de los predictores de fractura independientes de la DMO más importantes.

No obstante, debemos admitir que el FRAX no es una herramienta perfecta y, desde su nacimiento, se le achacan algunos defectos, como no haber contado con algunos factores de riesgo ampliamente tratados en la literatura como la DMO de columna, marcadores óseos, consumo de benzodiazepinas o antecedente de riesgo de caída (3-7). Por tanto, el objetivo de este trabajo fue valorar si variables no contenidas en este algoritmo, como algunas ginecológicas, deberían ser tenidas en cuenta en función de su efecto sobre la fractura por fragilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 316 mujeres mayores de 50 años que habían participado en el estudio EVOS cuyo protocolo inicial se diseñó para conocer la prevalencia de fractura vertebral a nivel europeo. También se les hizo cumplimentar un cuestionario administrado, diseñado específicamente para el estudio EVOS que tuvo un buen

índice de reproducibilidad (8,9). Este cuestionario contenía preguntas sobre variables clínicas: peso y altura para calcular el índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo relacionados con la osteoporosis como fractura previa, antecedentes parentales de fractura de cadera, hábito tabáquico y glucocorticoides más de 3 meses. Por otra parte, se analizaron otras variables como edad de menarquia, edad de menopausia, años fértiles y nuliparidad. En esta cohorte también se determinó la DMO en cuello femoral.

Esta cohorte fue seguida de forma prospectiva durante 8 años mediante 4 cuestionarios postales con objeto de conocer la incidencia de fractura osteoporótica no vertebral durante dicho periodo. Todas las fracturas osteoporóticas (cadera, Colles, húmero, costilla, pelvis y tibia), excluidas las de cráneo y extremidades, fueron confirmadas mediante radiografía o informe médico. El total de personas que participaron en el último seguimiento fue de 223, con un porcentaje de participación al octavo año de seguimiento del 81,3 % (excluyendo los fallecimientos), siendo los porcentajes de los 3 seguimientos postales previos del 87,1; 87,5 y 82,4 % respectivamente.

EVALUACIÓN DENSITOMÉTRICA

La DMO en el cuello de fémur se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham, MA). El coeficiente de variación (CV) fue del 1,9 % (10). El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un *phantom* de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de $0,0 \pm 0,1$ %.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 25.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student. Las variables cualitativas se analizaron mediante chi cuadrado.

Para analizar, a nivel multivariante, el efecto de los distintos factores de riesgo que utiliza o no utiliza FRAX en su cálculo sobre la incidencia de fractura osteoporótica no vertebral se utilizó regresión logística ajustada por edad e IMC.

RESULTADOS

En la tabla I se muestran las características clínicas basales de las variables utilizadas por la herramienta

FRAX y otras que este algoritmo no contempla como la edad de menarquia y menopausia, años fértiles y nuliparidad. La edad media fue de 65 años con un IMC 28,6 kg/m². La DMO en cuello femoral (0,683 g/cm²) se encontró en el rango de lo observado para población española entre 60-69 años que fue de 0,694 g/cm². Los antecedentes parentales de fractura de cadera fueron del 7,7 % y la prevalencia de fractura previa no

traumática fue de un 20 %. Menos del 10 % (8,5 %) habían tomado corticosteroides y 4,7 % de las mujeres eran fumadoras. Respecto a las variables ginecológicas y obstétricas destaca una menarquia de 14 años, menopausia de 48,8 años y 34,8 años de años fértiles. Un 17,5 % de las mujeres no habían quedado nunca embarazadas (nuliparidad).

A nivel univariante, de las variables que se utilizan para construir el algoritmo FRAX solo la edad y los antecedentes parentales de fractura de cadera se asociaron de forma significativa con la incidencia de fractura de cadera, pero también se asociaron la edad de menopausia y años fértiles (Tabla II). Destaca que entre las mujeres fracturadas no había ni ingesta de corticoides ni hábito tabáquico. El análisis multivariante ajustado por edad e IMC solo mostró que la edad: [odds ratio (OR) = 1,09, intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (1,01-1,17)] y la edad de menopausia: [OR = 0,90, IC 95 % = (0,82-0,99)] se asociaron con fractura incidente de cadera.

En el análisis univariante, el IMC, la DMO en cuello femoral y la nuliparidad se asociaron con la fractura incidente de Colles (Tabla III). En el análisis multivariante, solo la nuliparidad se asoció con fractura de Colles: [OR = 4,59, IC 95 % = (1,59-13,26)].

Para la incidencia de fractura mayor osteoporótica, en el análisis univariante, se asociaron significativamente los antecedentes parentales de fractura de cadera, nuliparidad y años fértiles (Tabla IV). En el análisis multivariante, tanto los antecedentes parentales de fractura de cadera: [OR = 3,26, IC 95 % = (1,23-8,61)], como la nuliparidad: [OR = 3,07, IC 95 % = (1,48-6,37)], y los años fértiles [OR = 0,92, IC 95 % = (0,87-0,98)] se asociaron con fractura mayor incidente osteoporótica.

Tabla I. Descripción de las características clínicas basales de la población a estudio

Características clínicas	Mujeres a estudio (n = 316)
Edad (años)	65,3 ± 9,0
IMC (kg/m ²)	28,6 ± 4,3
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,683 ± 0,108
Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	24 (7,7 %)
Fractura no traumática previa (N, [%])	64 (20,4 %)
Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	27 (8,5 %)
Fumar actualmente (N, [%])	15 (4,7 %)
Edad de menarquia (años)	14,0 ± 2,0
Edad de menopausia (años)	48,8 ± 4,9
Años fértiles (años)	34,8 ± 5,2
Nuliparidad (N, [%])	55 (17,5 %)

Tabla II. Asociación de variables clínicas con presencia o no de fractura incidente de cadera

Fractura incidente de cadera		Sí (n = 11)	No (n = 305)	Valor de p
Variables incluidas en el FRAX	Edad (años)	72,7 ± 6,9	65,0 ± 8,9	0,005
	IMC (kg/m ²)	26,7 ± 4,4	28,6 ± 4,3	0,143
	DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,632 ± 0,062	0,684 ± 0,108	0,174
	Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	3 (27,3 %)	21 (7,0 %)	0,044
	Fractura no traumática previa (N, [%])	4 (36,4 %)	60 (19,9 %)	0,245
	Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	0 (0,0 %)	27 (8,9 %)	0,752
	Fumar actualmente (N, [%])	0 (0,0 %)	15 (4,9 %)	0,752
Variables no incluidas en el FRAX	Edad de menarquia (años)	14,0 ± 1,7	14,0 ± 2,0	0,996
	Edad de menopausia (años)	45,3 ± 4,6	48,9 ± 4,9	0,015
	Años fértiles (años)	31,3 ± 4,6	34,9 ± 5,2	0,022
	Nuliparidad (N, [%])	3 (27,3 %)	52 (17,1 %)	0,414

En cursiva se muestran los valores significativos entre ambos grupos.

Tabla III. Asociación de variables clínicas con presencia o no de fractura incidente de Colles

Fractura incidente de Colles		Sí (n = 15)	No (n = 301)	Valor de p
Variables incluidas en el FRAX	Edad (años)	65,0 ± 7,3	65,3 ± 9,0	0,910
	IMC (kg/m ²)	26,2 ± 3,1	28,7 ± 4,3	0,031
	DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,627 ± 0,045	0,685 ± 0,109	0,008
	Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	3 (27,3 %)	21 (7,0 %)	0,082
	Fractura no traumática previa (N, [%])	3 (25,0 %)	61 (20,5 %)	0,965
	Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	2 (13,3 %)	25 (8,3 %)	0,373
	Fumar actualmente (N, [%])	0 (0,0 %)	15 (5,0 %)	0,474
Variables no incluidas en el FRAX	Edad de menarquia (años)	14,3 ± 2,5	14,0 ± 2,0	0,602
	Edad de menopausia (años)	47,6 ± 6,9	48,8 ± 4,8	0,353
	Años fértiles (años)	33,0 ± 7,7	34,9 ± 5,1	0,389
	Nuliparidad (N, [%])	7 (46,7 %)	48 (16,0 %)	0,002

En cursiva se muestran los valores significativos entre ambos grupos.

Tabla IV. Asociación de variables clínicas con presencia o no de fractura mayor incidente osteoporótica

Fractura incidente de Colles		Sí (n = 36)	No (n = 280)	Valor de p
Variables incluidas en el FRAX	Edad (años)	67,2 ± 8,7	65,1 ± 9,0	0,175
	IMC (kg/m ²)	27,7 ± 3,8	28,7 ± 4,3	0,188
	DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,653 ± 0,074	0,686 ± 0,110	0,147
	Antecedentes parentales de fractura de cadera (N, [%])	6 (16,7 %)	18 (6,5 %)	0,025
	Fractura no traumática previa (N, [%])	9 (25,0 %)	55 (19,9 %)	0,472
	Ingesta de glucocorticoides (N, [%])	2 (5,6 %)	25 (8,9 %)	0,752
	Fumar actualmente (N, [%])	1 (2,8 %)	14 (5,0 %)	0,472
Variables no incluidas en el FRAX	Edad de menarquia (años)	14,6 ± 2,2	13,9 ± 2,0	0,075
	Edad de menopausia (años)	47,5 ± 5,7	49,0 ± 4,8	0,091
	Años fértiles (años)	32,6 ± 6,0	35,1 ± 5,0	0,009
	Nuliparidad (N, [%])	13 (36,1 %)	42 (15,1 %)	0,002

En cursiva se muestran los valores significativos entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la importancia de algunas variables ginecológicas no consideradas en la elaboración del algoritmo FRAX y que podrían tener su peso específico. Particularmente, destaca el efecto protector del retraso en la edad de menopausia sobre la incidencia de fractura de cadera o el efecto protector de los años fértiles o del embarazo sobre la fractura mayor osteoporótica.

Es claro que FRAX es un logro importante que ayuda a los clínicos a identificar a las personas que necesitan tratamiento para la osteoporosis y también a las personas que no lo necesitan. Además, es el único algoritmo que está basado y validado en muchas cohortes poblacionales con o sin DMO y disponible en diferentes idiomas. Puede ser igualmente útil como criterio de inclusión en el diseño de ensayos clínicos en los que la fractura sea un objetivo, pero también presenta limitaciones bien reconocidas (11).

Dentro de las limitaciones y las que aquí nos ocupan podemos destacar que la herramienta FRAX no ha sido validada en España (12). Por otro lado, FRAX no incluye variables que serían difíciles de obtener por parte de un médico de atención primaria como mediciones de actividad física, deficiencia de vitamina D, marcadores de recambio óseo o pérdida de masa ósea. Otra variable que no se considera son las caídas, a pesar de ser las caídas un factor de riesgo bien reconocido de fractura no vertebral, principalmente de fractura de cadera. El hecho de no tenerse en cuenta como factor a considerar es principalmente debido a la ausencia de métodos de evaluación estandarizados. Pudiera ser tal vez este un motivo por el que nunca se consideraron las variables ginecológicas en el algoritmo FRAX a pesar de tener un peso específico sobre el desarrollo de la fractura osteoporótica por fragilidad (13). También es posible que estas variables al circunscribirse solo al sexo femenino obligarían a disponer de dos calculadoras separadas por sexo, lo que podría resultar poco operativo.

Un estudio de nuestro entorno geográfico mostró que no todos los factores de riesgo incluidos en el FRAX resultaron significativos al comparar mujeres fracturadas con no fracturadas (14). De hecho, muestran significación la edad, la fractura previa y tener osteoporosis en la densitometría basal, pero no así el consumo excesivo de alcohol, los glucocorticoides, la artritis reumatoide, el IMC bajo ni los antecedentes de fractura de cadera en los padres, a pesar de ser considerados estos dos últimos factores de riesgo fuerte y muy fuerte en el FRAX (14). En nuestro caso, el IMC se asoció solo con fractura osteoporótica de Colles, asociación que se perdió en el análisis multivariante. Del mismo modo, los antecedentes de fractura de cadera en alguno de los padres se asociaron en los modelos univariantes con fractura osteoporótica de cadera y fractura mayor osteoporótica, si bien a nivel multivariante solo se mantuvo con la fractura mayor osteoporótica.

Hay autores que indican que la herramienta FRAX debería incluir alguna variable ginecológica como la menopausia, tanto la edad a la que se produce como su duración (15). Con los resultados de nuestro estudio no estamos cuestionando la utilidad de FRAX. Consideramos FRAX una herramienta de gran utilidad para valorar aquellas personas con un riesgo alto de fractura por fragilidad, pero sería interesante que los clínicos además de FRAX tengan en cuenta estas variables ginecológicas al hacer el examen clínico a una paciente mayor de 50 años, ya que estas variables han mostrado una asociación con la incidencia de fractura osteoporótica (13,16-20). En nuestro estudio, para la fractura de cadera, el retraso de un año en la menopausia disminuyó su incidencia un 10 %, similar al incremento en su riesgo (9 %) que tendría un año de envejecimiento. De forma similar, para la fractura mayor osteoporótica tener antecedentes parentales de fractura de cadera se asoció con un riesgo 3 veces superior, al igual que ocurre cuando hay nuliparidad. Por cada año fértil disminuyó el riesgo de fractura mayor osteoporótica un 8 %.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. El cuestionario que contenía preguntas sobre factores de riesgo de osteoporosis no fue auto administrado, sino administrado por un entrevistador, lo que podría haber sesgado algunas respuestas de los participantes. Algunas variables que recoge FRAX como artritis reumatoide, osteoporosis secundaria o ingesta alcohólica no pudieron evaluarse dado el diseño del cuestionario. Otra posible limitación, pero inevitable, es el tiempo transcurrido desde los cambios ginecológicos hasta la realización del estudio con la recogida de datos. Otra limitación podría ser el escaso número de fracturas osteoporóticas incidentes, así como el reducido número de mujeres en la cohorte estudiada ($n = 316$).

A pesar de estas limitaciones, creemos que este estudio posee también importantes fortalezas. Por un lado, la cohorte analizada participó en el estudio EVOS-EPOS, siendo el nuestro uno de los 5 centros que completaron todas las directrices del estudio. Por otro lado, la respuesta en los cuatro seguimientos postales realizados durante 8 años de seguimiento mostró una respuesta superior al 80 %, lo que ampliamente avala la representatividad de la muestra analizada (21).

A modo de resumen, algunas variables ginecológicas como edad de menopausia, años fértiles y nuliparidad deberían ser consideradas como factores de riesgo de fractura por fragilidad en las anamnesis de las pacientes. Estudios futuros deberían ayudar a clarificar si la utilización de estas variables ginecológicas junto con el FRAX podría mejorar la capacidad predictiva de esta herramienta tan ampliamente utilizada en la práctica asistencial.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Estudio Europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), Unión Europea (1991-1993); Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis (EPOS), Unión Europea (BIOMED 93-95), BMHI-CT 092-0182 (1993-1997); Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 94/1901-E); Retic REDinREN de ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023, RD16/0009/0017, RICORS2040 (Kidney Disease); Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152, IDI-2021-000080), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in

- Europe. Arch Osteoporos 2021;16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9
2. Kanis JA; on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level. Technical Report. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, Sheffield, UK. World Health Organization. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. Available from: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
 3. Díez Pérez A. El debate sobre el FRAX. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2:5-6.
 4. Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri A L, Schurmann L, Sanchez A. FRAX, un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. Medicina (Buenos Aires) 2009;69:571-5.
 5. del Río L, Tebe, C, Johansson H, Gregorio S, Estrada S, Espallargues M. Aplicación del método de evaluación del riesgo absoluto de fractura (FRAX) en población española. Rev Mult Gerontol 2009;19(Supl. 1):17.
 6. González Macías J, Marín M, Vila J, Díez Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. Med Clin (Barc) 2004;123(3):85-9.
 7. McGrother CW, Donaldson MMK, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. Osteoporos Int 2002;13:89-96.
 8. O'Neill TW, Cooper C, Algra D, Pols HAP, Agnusdei D, Dequeker J; on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Design and development of a questionnaire for use in a multicentre study of vertebral osteoporosis in Europe: The European vertebral osteoporosis study (EVOS). Rheumatology in Europe 1995;24:75-81. DOI: 10.1007/s198-002-8343-6
 9. O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, Diaz Lopez JB, Hoszowski K, Johnell O, et al. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. Int J Epidemiol 1994;23:559-65. DOI: 10.1093/ije/23.3.559
 10. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-Lopez JB, Gomez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporos Int 2008;19(8):1161-6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
 11. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. Curr Osteoporos Rep 2010;8:192-7. DOI: 10.1007/s11914-010-0032-1
 12. Azagra Ledesma R, Prieto Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista E, Díaz Pérez A; en representación del grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. Med Clin (Barc) 2011;136(14):613-9. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.09.043
 13. Naves M, Díaz López JB, Gómez C, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. Osteoporos Int 2005;16(12):2013-7. DOI: 10.1007/s00198-005-1983-4
 14. Azagra R, Roca G, Martín Sánchez 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):1-8. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.014
 15. Minaković I, Zvekić-Svorcan J, Janković T, Vuksanović M, Mikić D, Bošković K. Early menopause and risk of fractures – A preventable gap. Iran J Public Health 2023;52(3):534-41. DOI: 10.18502/ijph.v52i3.12136
 16. Perez Cano R, Galan Galan F, Dilsen G. Risk factors for hip fracture in Spanish and Turkish women. Bone 1993;14(Suppl 1):S69-72. DOI: 10.1016/8756-3282(93)90353-C
 17. Wang Q, Huang Q, Zeng Y, Liang JJ, Liu SY, Gu X, et al. Parity and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Osteoporos Int 2016;27(1):319-30. DOI: 10.1007/s00198-015-3351-3
 18. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howardet BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination. Menopause 2017;24(4):371-8. DOI: 10.1097/GME.0000000000000775
 19. Anagnostis P, Siolos P, Gkekakos NK, Kosmidou N, Artzouchaltzi AM, Christou K, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2019;63(2):213-24. DOI: 10.1007/s12020-018-1746-6
 20. Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Yoon JW, Lee DY. Association of female reproductive factors with incidence of fracture among postmenopausal women in Korea. JAMA Netw Open 2021;4(1):e2030405. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30405
 21. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Rodríguez-Rebollar A, Palomo-Antequera C, Martín-Virgala J, Martín-Carro B, et al. Efecto de la fragilidad y la sarcopenia sobre el riesgo de caídas y de fracturas osteoporóticas en población no seleccionada. Rev Osteoporos Metab Miner 2020;12(3):81-6. DOI: 10.4321/S1889-836X2020000300002