

FRAX™: UN NUEVO INSTRUMENTO PARA CALCULAR EL RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURAS A 10 AÑOS

HARALDO CLAUS-HERMBERG¹, ALICIA BAGUR², OSVALDO D. MESSINA³,
ARMANDO L. NEGRI⁴, LEON SCHURMAN⁵, ARIEL SANCHEZ⁶

¹Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán, Buenos Aires, ²Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires; Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, ³Departamento de Reumatología, Hospital Cosme Argerich; Centro Médico CIRO. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, ⁴Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, ⁵Grupo de Investigación en Osteopatías Metabólicas y Minerales (GIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata; ARKHËN (Grupo de Asistencia, Docencia e Investigación en Medicina), Buenos Aires, ⁶Centro de Endocrinología, Rosario.

Resumen La eficacia de nuevos agentes farmacológicos para la prevención de fracturas osteoporóticas y la decisión de intervención con la misma finalidad en la práctica clínica han sido guiadas por la evaluación de la densitometría ósea (DMO). Sin embargo, reconociendo la naturaleza multifactorial de ese desenlace, recientemente se dio a conocer el calculador *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX™) que persiguiendo los mismos objetivos de modelos previos, integra y combina varios de esos factores ponderadamente para estimar el riesgo absoluto de fractura de cadera o un combinado de fracturas osteoporóticas para los siguientes 10 años. El mismo sería ajustable a cualquier país incorporando al modelo la incidencia de fractura de cadera y las expectativas de vida edad- y sexo-específicas para la población a que pertenece el individuo. Este instrumento es presentado como un nuevo paradigma para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente farmacológicas. En la presente revisión se discuten algunas de sus características, como ser: la pretendida aplicabilidad a poblaciones de distintos países, la conveniencia de utilizar el riesgo absoluto a 10 años para todo el espectro etario de interés y si la eficacia de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas óseas en pacientes osteoporóticos podrá comprobarse también en pacientes seleccionados para tratamiento en base a este modelo. Finalmente, se llama la atención sobre el hecho de que aún no están claramente determinados los umbrales de riesgo orientadores para la toma de decisiones, los que obviamente tendrán un relevante impacto en el número de pacientes pasibles de tratamiento.

Palabras clave: osteoporosis, riesgo de fracturas, riesgo relativo, riesgo absoluto, FRAX

Abstract *FRAX™: A new instrument for calculating 10-year absolute fracture risk.* The efficacy of new pharmacological agents for the prevention of osteoporotic fractures and the clinical decision to intervene with that purpose in daily medical practice have been guided by the evaluation of bone mineral density (BMD). However, given the multifactorial nature of the proposed endpoint, a new calculator has been proposed: *Fracture Risk Assessment Tool* FRAX™, which follows the same objectives of previous models, but integrates and combines several of those factors according to their relative weight. It can estimate absolute risk of hip fracture (or a combination of osteoporotic fractures) for the following 10 years. The calculator could be adapted for use in any country by the incorporation of hip fracture incidence and age- and sex-adjusted life expectancy in the same country. This instrument has been presented as a new paradigm to assist in clinical and therapeutic decision-making. In the present review some of its characteristics are discussed, such as: the purported applicability to different populations, the convenience of using 10-year absolute fracture risk for the whole age range under consideration, and whether the efficacy of pharmacological treatment for the prevention of bone fractures in osteoporotic patients can be expected to be equally effective among patients selected for treatment on the basis of this model. Finally, we would like to call attention to the fact that risk thresholds for intervention are not yet clearly defined; those thresholds can obviously be expected to have a profound impact on the number of patients amenable to treatment.

Key words: osteoporosis, fracture risk, relative risk, absolute risk, FRAX

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y la Sociedad Argentina de Osteoporosis designaron a seis expertos (tres por cada sociedad científica) para que evaluaran el método de cálculo de riesgo absoluto de fracturas llamado FRAX™ (*Fracture Risk Assessment Tool*, disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>) recientemente propuesto por un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), liderado por el Dr. John Kanis. El grupo integrado por los seis especialistas argentinos preparó el presente artículo analizando el sistema FRAX™, sus ventajas y limitaciones.

La osteoporosis está definida operativamente (no conceptualmente) en términos de densidad mineral ósea (DMO)¹. En función de ello, el desarrollo clínico de agentes farmacológicos ha focalizado la selección de los pacientes en base a una DMO baja para su inclusión en los ensayos de eficacia de prevención de fracturas osteoporóticas^{2, 3}. Como consecuencia, las decisiones de intervención han sido guiadas por la evaluación de la DMO⁴⁻⁶. El riesgo de fractura se duplica en general por cada desvío estándar (DE) de descenso de la DMO^{7, 8}. Esto significa que el riesgo de fractura aumenta en forma exponencial con el descenso de la DMO, por lo que ese riesgo puede expresarse como un gradiente de riesgo = riesgo relativo/DE (RR/DE) de descenso de la DMO. La fractura es, sin embargo, un desenlace de naturaleza multifactorial y la medición de un solo factor para su predicción captura sólo un aspecto de la probabilidad de su ocurrencia⁹. Su desempeño en términos de sensibilidad –aunque también de especificidad– dista de ser óptima¹⁰. Se han identificado varios factores, además del sexo y la edad, que contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO¹²⁻¹⁴. Integrados y combinados con la DMO en expresiones matemáticas adecuadas, permiten calcular una nueva variable continua (índice/score) que a semejanza de la DMO se distribuye en forma normal en la población¹²⁻¹⁹. Si los indicadores de riesgo así tratados fueran total o parcialmente independientes entre sí, este nuevo instrumento tendría la propiedad de relacionarse con el riesgo de fractura de cadera por un gradiente significativamente mayor: $\cong 3$ a $3.5/DE$ ¹⁵. En la práctica, cuanto mayor el gradiente de riesgo, mayor la sensibilidad del test sin desmedro de la especificidad, lo que lleva a mejorar el desempeño en la identificación de las poblaciones con mayor riesgo¹⁸. En consonancia con los argumentos aquí expuestos se han desarrollado varios algoritmos de predicción de fracturas (de cadera, vertebrales, periféricas, todas, etc.) que consideran diversos factores de riesgo sin y con el dato de la DMO¹²⁻¹⁸.²⁰ Por su parte, la OMS impulsó el desarrollo de un algoritmo (calculador), FRAX™, diseñado para identificar pacientes de ambos sexos de alto riesgo, candidatos para intervención farmacológica, aplicable a poblaciones de distintos países y regiones geográficas, sin distinción de

razas²¹. A partir de un meta-análisis y del análisis de datos primarios de nueve cohortes estudiados prospectivamente, incorporaron los siguientes factores en el calculador FRAX™: sexo, edad, peso y talla (para el cálculo del índice de masa corporal, IMC), antecedentes personales de fractura, fractura en padres, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo, otras causas de osteoporosis secundaria, y DMO de cuello femoral (expresado en T-score o Z-score con referencia a la población femenina de la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III))²¹⁻²⁹.

A partir de estudios epidemiológicos que aportaron datos representativos de incidencia de fractura de cadera en ambos sexos y su distribución en categorías etarias definidas por quinquenios, así como las expectativas de vida edad y sexo-específicas, se calibró el calculador para los siguientes países: Reino Unido, EE.UU., Suecia, Italia, Turquía y España, procedimiento que potencialmente puede ampliarse a otros^{15, 21, 29}. Una importante característica del FRAX™ es la métrica utilizada para expresar el riesgo. En lugar del familiar T-score, gradiente de riesgo, o relación de riesgo (*Risk Ratio*), utiliza el parámetro riesgo absoluto para un período de 10 años. En él se considera también la posibilidad de fallecimiento en ese lapso. El resultado obtenible luego de ingresar las variables antes mencionadas (con la opción de ingresar o no la DMO) es pues el riesgo absoluto de fractura de cadera y de todas las fracturas osteoporóticas (cadera, muñeca, húmero y vertebral clínica) en 10 años. En la práctica, esto se traduce en una estimación de riesgo para mujeres y varones sin y con DMO integrado en el cálculo. Varios son los motivos por los cuales se decidió proyectar el riesgo absoluto a 10 años, pues pudo haberse hecho a 5 años o “de por vida” (*lifelong risk*)^{15, 17, 21}. Las estimaciones de largo plazo o por vida son de valor cuando se considera la carga (*burden*) futura de la enfermedad en la sociedad y los posibles efectos de las estrategias de intervención en la población¹⁷. Es menos relevante para evaluar el riesgo en individuos en los que se contempla la posibilidad de un tratamiento. La factibilidad de un tratamiento de por vida nunca fue testada en ningún escenario, ya sea en población de alto riesgo ni con estrategias de salud pública^{17, 30}. Por el contrario, el riesgo en períodos más cortos aumenta con la edad, por lo que las evaluaciones en ese período son más apropiadas y consistentes con las prácticas clínicas³¹. La duración óptima de los tratamientos no está establecida, pero intervenciones de 3-5 años se corresponden con la información derivada de los ensayos clínicos. Para un número de tratamientos, el efecto residual sobre la DMO y la reducción del riesgo de fractura parece persistir por unos años al interrumpir el mismo³². Un período de 10 años contemplaría un tratamiento por 5 años con persistencia del mismo en los subsiguientes 5 años. Comparado con la práctica actual, el FRAX™ implica no sólo mejorar la

imperfecta captura de la población de alto riesgo mediante el *T-score*, sino también un cambio cualitativo y cuantitativo importante si se considera que además pretende ser un instrumento en el cual basar las tomas de decisiones terapéuticas farmacológicas³³. En tal sentido sólo restaría fijar el umbral de intervención basado en el riesgo absoluto a 10 años. Se han publicado algunas pautas al respecto, y la *National Osteoporosis Foundation* de los EE.UU. (NOF) ya incorporó al FRAX™ con tal fin en la reciente revisión de su Guía para la Prevención y Tratamiento³³⁻³⁶.

Quiénes participamos de la redacción del presente artículo tenemos conciencia de que la determinación del riesgo absoluto en 10 años es sólo una herramienta en la compleja problemática de fijar umbrales de intervención en el contexto de nuestra realidad epidemiológica, social, económica y de salud pública. Esto está además claramente expresado en la página *web* del FRAX™²⁹. No obstante, antes de avanzar en esa dirección expondremos algunas reflexiones acordes con el propósito del presente trabajo.

FRAX™ parte de un modelo, es decir, una construcción matemática que calcula el riesgo absoluto. Ha sido validado en algunas poblaciones, pero su análisis no surge del seguimiento directo y empírico de una cohorte por 10 años. En las cohortes utilizadas para su confección se detallan la prevalencia de los factores de riesgo y se registran las incidencias de fracturas en lapsos muy inferiores a 10 años. No obstante esto, el modelo permitió analizar las relaciones entre los factores de riesgo considerados y diversos tipos de fracturas en forma directa^{15,21}. La "calibración" para los distintos países se basa en la epidemiología de la fractura de cadera del respectivo país (nuestro país es en ese sentido asimilable a España)³⁷⁻⁴³. El cálculo de las demás fracturas supone que el patrón de los distintos tipos de fractura específico para cada sexo y edad guarda la misma proporcionalidad que la encontrada en EE.UU., Suecia y el Reino Unido⁴⁴⁻⁴⁶.

A pesar de los motivos expuestos, expresar el riesgo absoluto en 10 años podría no ser lo más conveniente en ciertas situaciones:

Pongamos el ejemplo de un individuo de 55 años cuyo riesgo de fracturas osteoporóticas serias sea 20% en 10 años y que este valor justifique intervención farmacológica. Puesto que la regresión de Poisson (la función matemática empleada en el modelo) se asemeja a una sumatoria del riesgo para cada año de edad en el intervalo 55-64 años —riesgo que aumenta en forma exponencial—, el verdadero riesgo para los próximos 5 años es menor que 10%. ¿Se justifica iniciar un tratamiento a esa edad, cuando el riesgo de fracturas se presenta en los años posteriores? En un paciente joven con pocas posibilidades de fallecer en los próximos 10 años, ¿por qué no expresar el riesgo en forma anual? Por ejemplo,

3%/año en lugar de 30%/10 años. En la página *web* del FRAX responden a esta pregunta diciendo que porcentajes mayores son de más fácil comprensión para los pacientes y los médicos²⁹.

Un motivo para no incluir en el modelo la propensión a caídas se refiere a la calidad de ese factor, que no sería pasible de corregirse con terapéuticas dirigidas al hueso. Lo mismo cabe para el tabaquismo y el alcoholismo, indicadores de riesgo independientes de la DMO baja con la cual se asocian. No hay ensayos realizados para demostrar la efectividad de estas terapéuticas en ese contexto.

Cualquiera que sea el nivel de intervención propuesto (20-40% a 10 años), se incorporarán numerosos pacientes añosos con valores *T-score* <-1.0 >-2.5. En esos pacientes todavía es objeto de controversia la eficacia y sobre todo la eficiencia de los tratamientos convencionales^{47, 48}.

Queremos dejar expuesto que varias de las reservas mencionadas han sido expresadas por los mismos autores del FRAX en la publicación de su presentación, como en otras que la precedieron²¹. También hacen hincapié en que el cálculo del riesgo futuro debe complementarse con el juicio clínico y otros indicadores como los marcadores de remodelación ósea que, aunque no tan estandarizados, también pueden ayudar a la toma de decisiones.

Resultados según la tecnología empleada para medir la DMO

El cálculo del riesgo absoluto de fracturas para un sujeto determinado, como se explicó más arriba, requiere conocer el *T-score* del cuello femoral de dicho sujeto. Este valor puede ser obtenido por densitómetros de distinta marca; además, los equipos, independientemente de la marca, pueden tener datos de referencia muy diferentes (población norteamericana, población "caucásica" no definida, población argentina, etc.). La calificación de cada sujeto estudiado por absorciometría dual de rayos X (DXA) depende en gran medida de la base de datos de referencia cargados en cada densitómetro⁴⁹.

Por otra parte, en el calculador FRAX™ se han usado los datos de referencia para población norteamericana de sexo femenino y de 20-29 años de edad estudiados con equipos de marca *Hologic*⁵⁰. Si se introduce en el calculador *online*²⁹ la DMO de cuello femoral y se especifica el equipo con el que se la ha medido (*GE-Lunar*, *Norland* u *Hologic*), se genera automáticamente el *T-score* correspondiente a la base de datos NHANES III para población caucásica, y se dan los riesgos absolutos de fractura a 10 años (sea para fracturas osteoporóticas en general o para fractura de cadera en particular). Un breve ejercicio nos ha permitido comprobar que los valores de *T-score* generados por el calculador difieren de los calculados por los densitómetros locales en un 20% pro-

medio; esto lógicamente hace variar también ampliamente el riesgo absoluto de fracturas estimado.

Finalmente, si el T-score está referido a valores de referencia en población masculina joven, sería necesario un ajuste de la cifra calculada por el densitómetro para poder comparar con los valores de referencia del FRAX, que son datos obtenidos en mujeres jóvenes. Se ha propuesto una ecuación para "feminizar" el T-score⁶¹. Como vemos, parece necesario solucionar algunas cuestiones prácticas antes de poder generalizar el uso del calculador del riesgo absoluto de fracturas.

Comentario final

Esta nueva metodología de evaluar el riesgo de fractura cambiará cualitativa y cuantitativamente la población pasible de intervención. Los umbrales que definirán la misma en cada país surgirán de la validación del calculador en la población correspondiente, de la eficacia de los fármacos y de los indicadores socioeconómicos, todos los cuales participan de la ecuación costo-beneficio.

Conflicto de interés: Este trabajo se ha realizado con el apoyo económico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y la Sociedad Argentina de Osteoporosis, no teniendo ninguno de los autores conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London (CPMP/EWP/552/95 rev 1), 2001.
3. Food and Drug Administration. Clinical guidance for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Division of Metabolism and Endocrine Drug Products, Rockville (MD), 1994.
4. Royal College of Physicians. Clinical guidance for strategies to prevent and treat osteoporosis. London: Royal College of Physicians; 1999.
5. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D, on behalf of the European Foundation of Osteoporosis and Bone Disease. Guidance for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
6. National Osteoporosis Foundation (NOF). Physicians' guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington (DC): NOF, 2003.
7. Marshall D, Johnell O, Wedel JJ. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312: 1254-9.
8. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185-94.
9. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
10. Schmit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195-202.
11. Wilkin T, Devendra D, Dequeker J, Luyten F. For and against. Bone densitometry is not a good predictor of hip fracture. *Br Med J* 2001; 323: 795-9.
12. van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HGM, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in postmenopausal women. *Quart J Med* 2006; 99: 673-82.
13. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. Whom to treat? The contribution of vertebral X-rays to risk-based algorithms for fracture prediction. Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1369-81.
14. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 19-28.
15. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and other osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1033-46.
16. Melton III LJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 312-8.
17. Kanis JA, Black D, Cooper C, et al., on behalf of the International Osteoporosis Foundation and the National Osteoporosis Foundation, USA. A new approach to the development of Assessment Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 527-36.
18. 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.
19. De Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies. A mathematical approach. *Osteoporos Int* 2005; 16: 313-8.
20. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1109-17.
21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.
22. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk. *Bone* 2004; 35: 1029-37.
23. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893-9.
24. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-82.
25. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a prediction of fracture risk. A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-8.
26. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737-42.
27. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int* 2005; 16: 799-804.
28. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool. En: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 222-8.
29. FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool. En: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>; consultado dic 10, 2008.

30. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D, on behalf of the European Foundation of Osteoporosis and Bone Disease. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669-74.
32. Jonsson B, Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999; 10: 193-9.
33. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat?: International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1459-71.
34. Tosteson A, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19: 437-47.
35. Dawson-Hughes B, Tosteson A, Melton III LJ, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008; 19: 449-58.
36. National Osteoporosis Foundation. En: http://www.nof.org/professionals/cliniciansguide_form.asp. Consultado: 28/11/2008.
37. Effors L, Allander A, Kanis JA, et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe. The MEDOS study. *Osteoporos Int* 1994; 4: 253-63.
38. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Panam J Public Health* 1998; 3: 211-8.
39. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4: 332-5.
40. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
41. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina (resumen). *Osteology* 2000; 3: 267.
42. Wittich A, Bagur A, Oliveri B, et al. Epidemiología de las fracturas de cadera en la provincia de Tucumán. Comunicación a la XX Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Mendoza, 2003.
43. Claus-Hermsberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fracturas en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán. *Actual Osteol* 2008; 4: 57-62.
44. 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.
45. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting international thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 417-27.
46. Singer BR, Mc Lauchlan CJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fracture in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 234-8.
47. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: result from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
48. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program study group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
49. Sánchez A, Salica D. Diagnóstico de osteoporosis basado en DXA: ¿Qué datos normativos deberían usarse? *Rev Arg Osteología* 2007; 6(2): 14-8.
50. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998; 8: 468-86.
51. Ott SM. Osteoporosis in men (letter). *N Engl J Med* 2008; 359: 868.

El presente es trémulo porque es viejo; fracasan los que en él hagan cualquier cosa; en cambio, dejando para otro día, fue el método de celebridad y poder de todos los expectantes y silenciosos. Nada empecemos hoy, que el porvenir está lleno de las cosas hechas, tan preferibles, y debe estar muy cerca ahora, después de tanto Pasado.

Macedonio Fernández (1874-1952)

Brindis a Leopoldo Marechal. (Brindis de Recienvenido). En: Papeles de Recienvenido. Relatos, cuentos, miscelánea. Buenos Aires: Centro Editor de América Latina, 2da. Edición, 1966, p 75.