



## Fractura previa y riesgo de fractura posterior: un metanálisis para actualizar FRAX

J.A. Kanis<sup>1,2</sup> · H. Johansson<sup>1,3</sup> · E.V. McCloskey<sup>2,4</sup> · E. Liu<sup>1</sup> · K.E. akesson<sup>5,6</sup> · F.A. Anderson<sup>7</sup> · R. Azagra<sup>8,9,10</sup> · C.L. empacador<sup>11</sup> · C. Beudart<sup>12,13</sup> · J.A. Bischoff-Ferrari<sup>14,15</sup> · E. Biver<sup>dieciséis</sup> · O. Bruyère<sup>12</sup> · J.A. cauley<sup>17</sup> · Centro J.R.<sup>18,19,20</sup> · R. Chapurlat<sup>21</sup> · C. Christiansen<sup>11</sup> · C. Cooper<sup>22,23,24</sup> · C.J. Crandall<sup>25</sup> · S.R. cummings<sup>26</sup> · J.A.P. da Silva<sup>27,28</sup> · B. Dawson-Hughes<sup>29</sup> · A. Diez-Pérez<sup>30</sup> · A.B. Dufour<sup>31,32</sup> · J.A. Eisman<sup>18,19,20</sup> · P.J.M. Ancianos<sup>33</sup> · S. Ferrari<sup>dieciséis</sup> · Y. Fujita<sup>34</sup> · Fujiwara<sup>35</sup> · C.-C. Pegante<sup>36</sup> · I. Goldstein<sup>37,38</sup> · D. Goltzman<sup>39</sup> · V. Gudnason<sup>40,41</sup> · J. Hall<sup>42</sup> · D. Hans<sup>43</sup> · M. Hoff<sup>44,45</sup> · R.J. hollick<sup>46</sup> · M. Huisman<sup>47,48</sup> · M. Iki<sup>49</sup> · S. Ish-Shalom<sup>50</sup> · G. Jones<sup>51</sup> · M.K. karlsson<sup>5,6</sup> · S. Khosla<sup>52</sup> · D.P. Kiel<sup>31,32</sup> · W.-P. koh<sup>53,54</sup> · F. Koromani<sup>55,56</sup> · MA Kotowicz<sup>57,58,59</sup> · H. Kröger<sup>60,61</sup> · T. Kwok<sup>62,63</sup> · O. Lamy<sup>64,65</sup> · A. Langhammer<sup>66</sup> · B. Larijani<sup>67</sup> · K. Lippuner<sup>68</sup> · D. Mellström<sup>69,70</sup> · T. Merlijn<sup>71</sup> · A. Nordstrom<sup>72,73,74</sup> · P. Nordström<sup>75</sup> · T.W. O'Neill<sup>76,77</sup> · B. Obermayer-Pietsch<sup>78,79</sup> · C. Ohlsson<sup>80,81</sup> · E.S. orwoll<sup>82</sup> · J.A. Pasco<sup>57,58,59,83</sup> · F. Rivadeneira<sup>55</sup> · SOY. Schott<sup>84</sup> · E.J. shiroma<sup>85</sup> · K. Siggeirsdóttir<sup>40,86</sup> · EM Simonsick<sup>87</sup> · E. Sornay-Rendu<sup>88</sup> · R. Sund<sup>61</sup> · K.M.A. Moreno<sup>33,89</sup> · P. Szulc<sup>88</sup> · J. Tamaki<sup>90</sup> · D.J. Torgerson<sup>91</sup> · N.M. van Schoor<sup>47</sup> · T.P. van staa<sup>92</sup> · J. Vila<sup>93</sup> · Nueva Jersey Wareham<sup>94</sup> · NC Wright<sup>95</sup> · N. Yoshimura<sup>96</sup> · M.C. Zillikens<sup>55</sup> · M. Zwart<sup>10,97,98,99</sup> · L. Vandenput<sup>1,80</sup> · NC Harvey<sup>22,23</sup> · M. Lorentzón<sup>1,3</sup> · WD Leslie<sup>100</sup>

Recibido: 22 de marzo de 2023 / Aceptado: 22 de julio de 2023 / Publicado en línea: 11 de agosto de 2023  
© Fundación Internacional de Osteoporosis y Fundación para la Salud Ósea y la Osteoporosis 2023

### Abstracto

**Resumen** Un gran metanálisis internacional que utiliza datos primarios de 64 cohortes ha cuantificado el mayor riesgo de fractura asociado con antecedentes de fractura para uso futuro en FRAX.

**Introducción** El objetivo de este estudio fue cuantificar el riesgo de fractura asociado con una fractura previa a nivel internacional y explorar la relación de este riesgo con la edad, el sexo, el tiempo desde el inicio y la densidad mineral ósea (DMO).

**Métodos** Estudiamos a 665.971 hombres y 1.438.535 mujeres de 64 cohortes en 32 países, seguidos durante un total de 19,5 millones de años-persona. El efecto de una historia previa de fractura sobre el riesgo de cualquier fractura clínica, cualquier fractura osteoporótica, fractura osteoporótica mayor y fractura de cadera sola se examinó utilizando un modelo de Poisson extendido en cada cohorte. Las covariables examinadas fueron la edad, el sexo, la DMO y la duración del seguimiento. Los resultados de los diferentes estudios se fusionaron mediante el uso de la ponderación *b*-coeficientes.

**Resultados** Un historial previo de fracturas, en comparación con personas sin una fractura previa, se asoció con un riesgo significativamente mayor de cualquier fractura clínica (índice de riesgo, HR = 1,88; IC del 95 % = 1,72–2,07). El cociente de riesgos fue similar para el resultado de fractura osteoporótica (HR = 1,87; IC del 95 % = 1,69–2,07), fractura osteoporótica mayor (HR = 1,83; IC del 95 % = 1,63–2,06) o fractura de cadera (HR = 1,82; IC 95% = 1,62–2,06). No hubo diferencias significativas en el índice de riesgo entre hombres y mujeres. El riesgo de fractura posterior se ajustó marginalmente a la baja cuando se tuvo en cuenta la DMO. La baja DMO explicó una minoría del riesgo de cualquier fractura clínica (14%), fractura osteoporótica (17%) y fractura de cadera (33%). El índice de riesgo para todos los resultados de fractura relacionados con una fractura previa disminuyó significativamente con el ajuste por edad y tiempo desde el examen inicial.

**Conclusión** Una historia previa de fractura confiere un mayor riesgo de fractura de importancia sustancial más allá del explicado por la DMO. El efecto es similar en hombres y mujeres. Su cuantificación a nivel internacional permite un uso más preciso de este factor de riesgo en estrategias de búsqueda de casos.

**Palabras clave** Fractura de cadera · Fractura osteoporótica mayor · Metaanálisis · Fractura osteoporótica · Fractura previa

## Introducción

Una historia de una fractura previa en un sitio característico de la osteoporosis es un factor de riesgo importante para futuras fracturas.<sup>1–6</sup> El riesgo de fractura se duplica aproximadamente en presencia de una fractura previa, incluidas las fracturas vertebrales morfométricas. Los riesgos son en parte independientes de la DMO [4]. Sin embargo, el aumento del riesgo no es constante con la edad. Por ejemplo, un gran metanálisis mostró que los antecedentes de fracturas eran un factor de riesgo significativo de fractura de cadera en todas las edades, pero el riesgo relativo de la población era mayor en edades más jóvenes y disminuía progresivamente con la edad.<sup>4</sup>

La identificación de pacientes con antecedentes de fracturas es un objetivo bien establecido en el tratamiento clínico de la osteoporosis, como se describe en la mayoría de las guías clínicas a nivel mundial.<sup>7–12</sup> En muchos casos, las personas con una fractura previa son elegibles para recibir tratamiento independientemente de su DMO. Por ejemplo, el Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis (NOGG) del Reino Unido recomienda el tratamiento en todas las mujeres con una fractura por fragilidad previa.<sup>10</sup> Un umbral similar se proporciona en las orientaciones europeas [13]. En Estados Unidos, una fractura vertebral o de cadera previa califica para una recomendación de tratamiento independientemente de la DMO.<sup>14</sup>

Debido a que una fractura previa proporciona un riesgo de fractura que es en gran medida independiente de la DMO, se ha incorporado en directrices de evaluación que integran los riesgos asociados con una serie de variables de riesgo.<sup>15–17</sup> FRAX®, actualmente disponible en 78 territorios, es la herramienta de evaluación del riesgo de fracturas más utilizada y está incorporada en una gran cantidad de directrices de evaluación [7], recomendado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) [18], y aprobado por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) [19]. La incorporación de una fractura previa como variable de entrada para la predicción del riesgo se basó en un metanálisis, publicado en 2004, de 15.259 hombres y 44.902 mujeres de 11 cohortes seguidos durante un total de 250.000 personas-año.<sup>4</sup> Desde entonces, han estado disponibles muchas más cohortes estudiadas prospectivamente que tienen el potencial de mejorar la precisión de FRAX.<sup>20</sup>

El objetivo del presente estudio fue cuantificar el riesgo de fractura futura asociada con antecedentes de fractura previa en un entorno internacional y explorar la dependencia de

este riesgo depende de la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde la evaluación inicial y la DMO.

## Métodos

La población de estudio se derivó de una revisión sistemática que identificó estudios de cohortes prospectivos para la actualización de FRAX. El estudio fue registrado ante el

Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas, PROSPERO (CRD42021227266), y siguió las pautas de Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas (PRISMA). Los estudios fueron elegibles si la cohorte era prospectiva, incluía al menos 200 participantes, evaluaba una cantidad adecuada de factores de riesgo clínicos e informaba una cantidad adecuada de resultados de fracturas incidentes. Estudiamos a 2.104.506 hombres y mujeres de 64 cohortes estudiadas prospectivamente, de los cuales el 9,7% tenía antecedentes de fracturas. Cincuenta y ocho cohortes incluyeron mujeres (*n*=1.438.535) y 40 cohortes incluyeron hombres (*n*=665.971). Los detalles de las cohortes estudiadas se han proporcionado anteriormente [20] y se resumen en la tabla 1.

## Variables iniciales y de resultado

El constructo de la pregunta para determinar antecedentes de fracturas previas difirió entre las cohortes estudiadas, según el tiempo de la fractura anterior, el sitio de la fractura, la energía, la validez y la inclusión de fracturas vertebrales morfométricas (Tabla 2).

Para los resultados, en este informe se utilizó información sobre todas las fracturas clínicas, "todas las fracturas". Además, se examinaron las fracturas consideradas asociadas con la osteoporosis.<sup>21</sup> Según esta clasificación, se excluyeron las fracturas de cráneo, cara, manos, pies, tobillo y rótula, así como las fracturas de tibia y peroné en los hombres. También se analizaron por separado la fractura de cadera y la fractura osteoporótica mayor. No se hizo distinción según el traumatismo, ya que tanto las fracturas por traumatismo alto como las de bajo traumatismo muestran relaciones similares con una DMO baja y un riesgo futuro de fractura.<sup>22</sup> También se evaluó el riesgo de muerte en función del historial de fracturas.

## métodos de estadística

El riesgo de fractura se estimó mediante un modelo de Poisson extendido aplicado por separado a cada cohorte (y también por sexo para aquellas cohortes con hombres y mujeres).<sup>23,24</sup> Debido a un embargo sobre la transferencia de datos primarios desde Manitoba, se utilizó la regresión de Cox en la cohorte de Manitoba en el sitio y los coeficientes beta, varianzas y covarianzas se enviaron al equipo de análisis. Las covariables incluyeron el tiempo actual desde el inicio del seguimiento, la edad actual (derivada de la edad desde el inicio del seguimiento) y el tiempo actual desde el inicio del seguimiento), antecedentes de fractura y DMO en el cuello femoral. La DMO del cuello femoral se ajustó según el fabricante y las puntuaciones T se calcularon a partir de los valores de referencia femeninos blancos NHANES III [20]. Además, estimamos un modelo que excluía la DMO de las covariables. Otro modelo incluyó el término de interacción "fractura previa-tiempo actual desde el inicio" para determinar si la fuerza de la asociación entre fractura previa y riesgo de fractura cambiaba con el tiempo. Un modelo adicional incluyó el término de interacción "fractura previa · edad actual" para determinar si el

**tabla 1** Características de las cohortes estudiadas.

Grupo	Grado de calidad		Años de edad)		Número de fracturas							
	Grado de calidad	norte	Años persona	Rango medio	% femenino	Fractura previa tura (%)	Cadera		MOF	MOF menos cañera	osteoporótica	
							Cualquier	Cualquier				
SIGLOS	A	5706	45.508	77.0	66-98	57,6	42.2	535	1619	1134	766	1395
AHS	B	2613	10,109	65.1	47-95	69,6	25,9	32	368	281	257	281
APOSTO	A	3840	33.629	48,5	44-56	100	13,1	4	335	142	141	176
AUSTRIA B	C	2046	2370	83,9	68-103	84,1	46,6	76	174	-	-	-
BEH	B	2414	10.085	69,3	60-96	51,9	12,9	42	105	-	-	-
Berna	B	23.104	181.352	58,9	20-95	85,0	43,9	294	5033	2913	2730	3891
camos	A	9422	121.627	62,1	25-103	69,4	44,0	340	2435	1188	935	1753
HACER_SALUD	B	2139	5914	75,0	70-95	61,9	22,5	10	264	118	111	190
HACE	A	2133	18.884	70,1	47-94	60,7	15,0	110	561	363	294	465
ECOSAP	B	5146	16.857	72,3	65-100	100	20,2	52	311	188	136	259
EPIC-Norfolk	A	25.600	493.500	59,2	39-79	54,7	7,0	1356	3040	2344	1205	-
EPIDOS	B	7595	21,192	80,5	70-100	100	45,0	226	1026	568	376	837
EPIFROS	B	284	2826	61,6	40-96	54,6	4,6	3	27	deceles	13	20
EVOS/EPOS	B	13.366	40.983	63,8	41-91	52,1	36,3	44	538	286	245	538
PARA LOS HOMBRES	A	1885	16.253	72,5	65-93	0	7,9	10	90	58	49	90
descendencia de Framingham	A	3539	58.402	61,5	33-90	54,1	33,9	105	758	316	239	533
original de Framingham	A	1166	11.184	79,9	72-101	65,3	20,0	136	279	187	68	242
FRIDEX	B	815	8077	56,8	40-84	100	20,4	15	112	41	28	56
FROCAT	A	1953	19.404	69,2	32-111	55,7	17,1	33	229	160	135	183
GERICO	C	764	2766	67,9	65-72	79,5	46,3	2	71	26	24	51
BRILLO	B	54.258	216.703	68,2	55-108	100	3,1	490	5690	2848	2437	4285
GOS	A	1403	9364	69,5	50-95	100	30,3	31	149	105	80	135
Gotemburgo I	A	1736	9818	85,5	70-96	57,0	10,7	304	431	361	100	408
Gotemburgo II	A	11.371	149.825	59,0	21-84	100	16,8	259	1192	739	644	856
HAI	B	2085	3303	70,5	70-72	51,1	14,1	4	42	26	22	36
HCS	A	632	5595	64,9	59-71	50,3	16,3	3	67	35	33	51
ABC de la salud	A	3062	36.309	73,6	68-80	51,5	22,0	235	696	518	349	594
CAZA	A	50.209	622.020	53,2	20-100	54,6	23,4	1674	10.239	4733	3601	7128
JPOS	B	1944	25.812	57,5	40-82	100	15,8	29	265	99	-	-
LASA	A	1473	7575	75,7	65-89	51,6	27,9	38	131	-	-	95
Macabeo	A	659.266	6.297.325	56,3	30-91	52,0	4,8	11.293	54.312	51.955	42.759	53.907
manitoba	B	92.281	833.424	63,4	20-104	89,1	21,3	3085	13.506	9578	7187	12.655

tabla 1 (continuado)

Grupo	Grado de calidad		Años de edad		Número de fracturas				osteoporótica			
	nota	Años persona	Rango medio	% femenino	Fractura previa	Cadera	Cuadril	MOF		MOF menos cadera		
MINOS	B	681	6152	65.2	50-86	0	12.8	3	63	25	22	56
Miyama	A	400	3703	59.1	40-79	50.0	33.5	7	61	35	30	47
MrOS Hong Kong	B	2000	19.744	72.4	65-92	0	13.7	63	231	148	93	201
MrOS Suecia	A	2999	34.019	74.9	69-81	0	20.9	339	968	728	482	874
MrOS EE.UU.	A	5993	74.998	73.7	64-100	0	55.3	330	1394	814	490	1082
MSOS Hong Kong	B	2000	17.528	72.6	65-98	100	20.8	69	338	247	189	298
NHEFS	A	12,206	121,623	49.4	25-74	59,6	6.7	113	-	-	-	-
OFELY	A	867	15.136	58,8	40-89	100	10,3	40	245	180	159	207
OPRA	A	1044	12,133	75,2	75-76	100	45,8	195	524	453	-	473
OPUS	B	1983	12,167	62,0	20-80	100	42,0	14	236	113	102	148
OsteoLaus	B	1475	6726	64,5	50-82	100	36,4	8	307	226	221	245
OSTPRE	B	11,200	109,465	57,3	52-62	100	9,0	80	1851	918	848	1259
RENDIMIENTO	B	5760	37,802	64,2	44-81	100	17,3	62	828	544	489	550
REFORMA	C	1003	1483	77,9	65-99	60,5	6,5	4	30	12	8	17
rochester	A	1001	7686	56,8	21-94	65,2	18,1	37	326	243	229	283
Róterdam	A	14,619	158,085	65,8	45-106	58,8	22,9	830	3317	2322	1742	2892
SAOL_IPR_EPIPorto	B	929	11,284	55,9	40-89	77,4	12,7	12	105	9	-	-
Sarcófago	C	228	440	75,9	68-93	57,0	25,4	1	13	5	4	8
SCHS	A	52,042	462,436	61,6	48-84	57,4	8,1	1091	-	-	-	-
CUCHARÓN	A	12,368	58,826	75,6	70-86	100	23,1	378	1927	1284	975	1625
SEMOF	B	7130	20624	75,2	70-91	100	51,7	80	683	464	384	596
Sheffield	B	2148	7354	80,0	74-101	100	45,4	66	281	186	132	227
SOF	B	9619	135,474	71,6	65-89	100	37,1	1404	4337	2794	1833	3455
LLAMADA DE SOCORRO	B	16,626	62,119	74,2	61-92	100	30,0	260	1383	993	702	1325
PARA	B	424	1840	71,1	65-87	55,0	49,1	2	50	24	22	32
ESTRAMBO	A	823	7582	72,1	51-88	0	11,7	17	117	42	26	86
MAGNÍFICO	B	3019	10,736	77,8	75-81	100	36,8	70	463	341	-	421
TASOAC	B	1098	10,955	63,0	51-81	48,9	44,2	5	146	49	46	88
DELGADO	A	366,104	2,125,764	63,8	50-116	100	9,1	6942	31,633	-	-	23,622
Biobanco del Reino Unido	B	502,536	5,766,212	56,5	37-73	54,4	3,7	3943	25,190	12,099	8332	20,075
QUÉ	B	64,399	868,380	65,8	55-79	100	17,4	1981	5259	3712	1901	4213
York	B	4532	9044	77,1	48-99	100	44,7	42	393	223	189	310

**tabla 1**(continuado)

Grupo	Grado de calidad		Años de edad		Número de fracturas					
	norte	Años persona	Rango medio	% femenino	Fractura previa tura (%)	Cadera	Cualquier	MOF	MOF menos cadera	osteoporótica
Total	2.104.506	19.535.515	20-116	68,3	9,7	39.358	186.794	110.559	84.614	155.825?
Significar			61,5							

*MOF*Fractura osteoporótica importante, *SIGL*OS, edad, susceptibilidad genética/ambiental: estudio de Reykjavik, *AH*Estudio de salud de adultos, *APOST*Estudio prospectivo de detección de osteoporosis en Aberdeen, *BEH*Salud de los ancianos de Bushehr, *camos*Estudio canadiense multicéntrico de osteoporosis, *HAACE*Estudio de epidemiología de la osteoporosis de Dubbo, *HACER* SALUD Vitamina D3-Omega3-Ejercicio en el hogar-Ensayo de envejecimiento saludable y longevidad, *ECOSAP*Ecografía Osea en Atención Primaria, *EPIC-Norfol*(Investigación prospectiva europea del cáncer-Norfolk, *EPID*Estudio epidemiológico de la osteoporosis, *EPID*Estudio epidemiológico de la osteoporosis por osteoporosis en España, *EYOS*Estudio europeo de osteoporosis vertebral/Estudio prospectivo europeo de osteoporosis, *PARA* LOS HOMBRES Riesgo de osteoporosis en Fujiwara-kyo en hombres, *FRIDEX*Factores de riesgo de fractura y densitometría ósea tipo radiografía central dual, *FRACAT*Factores de riesgo de fractura por osteoporosis en Cataluña, *GERICO*Cohorte de jubilados de Ginebra, *BRILLO*Estudio longitudinal global de la osteoporosis en mujeres, *GOSE*Estudio de osteoporosis de Geelong, *HA*Iniciativa de envejecimiento saludable, *HCS*Estudio de cohorte de Hertfordshire, *ABC de la salud*Salud, Envejecimiento y Composición Corporal, *CAZAEI* estudio de salud de Trøndelag, *POS* Estudio japonés de osteoporosis basado en la población, *LASA*Estudio de envejecimiento longitudinal Ámsterdam, *MINOS*Montceau les Mines Osteoporosis, *MIO*Fracturas osteoporóticas en hombres, *MCS*Fracturas osteoporóticas en mujeres, *NHEFS*Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) | Estudio de seguimiento epidemiológico, *OFELOS* des Femmes de Lyon, *OPRA*, Evaluación prospectiva de riesgos de osteoporosis, Estudio de ultrasonido osteoporosis OPUS, *OSTPRE*Estudio de prevención y factor de riesgo de osteoporosis de Kuopio, *RENDIM*Factor de riesgo epidemiológico prospectivo, *REFORMA*Reducción de Caídas con Órtesis y una Intervención Podológica Multifacética, *SAOL-IPR*Estudio de salud de la población, *SCH*Estudio de salud chino de Singapur, *CUCCHARON* cribado para la prevención de fracturas en mujeres mayores, *SEMO*Evaluación suiza de los métodos de medición del riesgo de fractura osteoporótica, *SOF*Estudio de Fracturas Osteoporóticas, *LLAMADA DE SOCORRO*Estudio de osteoporosis SALT, *ESTRAMBO*Estructura del hueso de los hombres que envejecen, *MAGNIFIC*Hospital Universitario de Sahlgrenska Evaluación prospectiva del riesgo de fracturas óseas, *TASOACC*Cohorte de adultos mayores de Tasmania.

*DELGAD*La Red de Mejora de la Salud, *QUÉ*Iniciativa de salud de la mujer

La fuerza de la asociación entre fractura previa y riesgo de fractura cambió con la edad. También se exploraron las interacciones con el tiempo y con la edad mediante regresión lineal por partes para comprobar la adecuación del modelo de Poisson. El índice de riesgo (HR) de fractura previa se determinó para cada edad a partir de los 40 años a partir del modelo de Poisson. Los resultados de cada cohorte y de los dos sexos se ponderaron según la varianza y se fusionaron para determinar las medias ponderadas y las desviaciones estándar. El HR de aquellos con antecedentes de fracturas versus aquellos sin antecedentes de fracturas fue igual a  $m$  media ponderada de  $\beta$ . Hubo heterogeneidad significativa en el riesgo entre cohortes (índice de heterogeneidad  $I^2= 82-98\%$  dependiendo del resultado de la fractura) y en el metanálisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

El componente del índice de riesgo explicado por la DMO se calculó a partir de un metanálisis de la DMO y el riesgo de fractura en hombres y mujeres combinados.<sup>25</sup> Con base en la evidencia anterior, se asumió que el riesgo de cualquier fractura clínica aumentaba 1,45 veces por cada DE de disminución en la DMO en el cuello femoral. Para la fractura de cadera, se asumió que el gradiente de riesgo era de 2,07 por DE y de 1,55 para cualquier fractura osteoporótica.<sup>4</sup> Estos hallazgos permitieron comparar la diferencia esperada calculada en la DMO media entre aquellos con y sin fractura previa, con la diferencia real determinada a partir de los datos iniciales. Por lo tanto, la proporción de riesgo atribuida a una DMO baja se calculó como

$$\frac{\left[ \frac{\log HR_a / \text{registroGR}}{\log HR_a / \text{registroGR}} \right] - \left[ \frac{\log HR_b / \text{registroGR}}{\log HR_b / \text{registroGR}} \right]}{\left[ \frac{\log HR_a / \text{registroGR}}{\log HR_a / \text{registroGR}} \right]}$$

donde RRHHaes el índice de riesgo no ajustado para fractura previa, HRb es el índice de riesgo ajustado para la DMO, y GR es el gradiente de riesgo para la DMO del cuello femoral [4].

Se excluyeron las personas con datos faltantes. No se imputaron datos.

**Análisis de sensibilidad**

Como se señaló anteriormente, el efecto del sexo sobre el índice de riesgo de fractura se examinó en aquellas cohortes que aportaban tanto hombres como mujeres. De manera similar, se exploraron adicionalmente las diferencias en el riesgo con y sin DMO en aquellas cohortes que contribuyeron a ambos escenarios. La evaluación de los efectos de la raza y el origen étnico se limitó a aquellas cohortes que registraron más de una raza o grupo étnico (asiático, negro, hispano, blanco), que comprenden Health ABC, CAMOS, MROs USA, WHI, SOF, Manitoba y UK Biobank. Los resultados también se calcularon según la calidad del estudio tal como se definió previamente [20]. La calidad se basó en una puntuación de 0/1 para cuatro criterios: cohorte basada en la población (sí, puntuación de 1); determinación de fracturas (el autoinforme puntúa 0, otros puntúan 1); duración del seguimiento (> 2 años, puntuaciones 1); pérdida promedio durante el seguimiento/año (<10%, puntuaciones 1). Esto da una puntuación máxima de 4 y una mínima

**Tabla 2** Detalles del constructo del cuestionario sobre tipo de fractura e historia en las cohortes estudiadas

Elemento	Construir
Horizonte de tiempo	Alguna vez en la vida, vida adulta, desde los 18, 20, 35, 40, 45, 50 años, últimos 12 meses, 5 años o 10 años
Sitio de fractura	Cualquier fractura, fractura osteoporótica, MOF
Energía	Todos los traumatismos incluidos, traumatismo moderado, traumatismo bajo.
Validez	Autoinformado, verificado, basado en el historial médico del médico de cabecera, datos administrativos de atención médica, tiene una ¿Le dijo el médico/enfermera/asistente médico?
Deformidad vertebral	Fracturas vertebrales evaluadas mediante criterios semicuantitativos incluidas, no incluidas

de 0. Una puntuación de calidad de 0 o 1 se designó como mala calidad (designada C), una puntuación de 2 o 3 se clasificó como calidad intermedia (B) y una puntuación de 4 se designó como alta calidad (A). Los grados de calidad se dan en la tabla.1.

**Tabla 3** Prevalencia de antecedentes de fracturas previas en hombres y mujeres por edad. Los datos de Manitoba y Maccabi no se incluyen porque no se disponía de datos primarios.

Años de edad)	Historia de fractura (%)		
	Hombres	Mujer	Conjunto
40–49	4.2	3.5	3.8
50–59	5.9	7.0	6.6
60–69	6.4	11.0	9.6
70–79	14.1	20.6	19.3
80–89	17.8	23.7	22.7
90+	21.4	21.8	21.8

## Resultados

De 2.104.506 hombres y mujeres estudiados en 32 países, 45.059 hombres y 158.659 mujeres habían sufrido una fractura previa. Durante el seguimiento, se identificó que 38.897 hombres y 147.897 mujeres tenían una fractura clínica posterior de cualquier tipo; 31.686 y 124.139 se caracterizaron como osteoporóticos en hombres y mujeres, respectivamente; 26.744 hombres y 83.815 mujeres sufrieron un MOF; 8.182 y 31.176 fueron fracturas de cadera. El tiempo total de seguimiento fue de 6,8 millones de personas-año en hombres y 12,7 millones de personas-año en mujeres. Las mediciones de DMO estaban disponibles en el 13,8% (289.841) de los individuos. La probabilidad de antecedentes de fractura aumentó casi linealmente con la edad a partir de los 40 años, pero tendió a disminuir en las mujeres después de los 90 años (Tabla3). La prevalencia de registrar antecedentes de una fractura previa fue mayor en mujeres que en hombres (OR = 1,34; IC 95% = 1,32-1,35 sin ajustar).

**Tabla 4** Índice de riesgo (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95% de fractura en los sitios indicados asociados con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres y en ambos sexos combinados. Los FC se ajustan por edad y tiempo desde el inicio

Fractura de resultado	Número de cohortes	I <sup>2</sup> (%)	HORA	IC del 95%
<b>Mujer</b>				
Cualquier	56	94	1,84	1,72–1,97
Cadera	51	81	1,71	1,57–1,86
MOF	50	94	1,77	1,63–1,93
MOF sin fractura de cadera	45	91	1,80	1,65–1,95
Osteoporótica	51	94	1,82	1,70–1,96
<b>Hombres</b>				
Cualquier	34	97	1,92	1,56–2,34
Cadera	29	91	1,99	1,53–2,59
MOF	31	96	1,90	1,51–2,39
MOF sin fractura de cadera	30	94	1,79	1,43–2,25
Osteoporótica	31	97	1,92	1,55–2,38
<b>Hombres y mujeres</b>				
Cualquier	62	98	1,85	1,69–2,02
Cadera	56	92	1,77	1,59–1,98
MOF	55	97	1,80	1,61–2,01
MOF sin fractura de cadera	51	96	1,80	1,62–2,01
Osteoporótica	56	98	1,84	1,68–2,03

### Riesgo de fractura por sitio y sexo

Una fractura previa se asoció con un riesgo significativamente mayor de cualquier fractura posterior (Tabla 4). En hombres y mujeres, el HR osciló entre 1,71 y 1,99 dependiendo de la categoría del resultado de la fractura. No hubo diferencias significativas en los índices de riesgo según el sitio de la fractura. El índice de riesgo fue marginalmente mayor, pero no significativamente, en hombres que en mujeres, aproximadamente entre un 7% y un 11%. En un análisis de sensibilidad que utilizó solo aquellas cohortes que contribuyeron tanto con hombres como con mujeres, no hubo diferencias por sexo en el índice de riesgo para todos los sitios (Apéndice, Tabla A)

El aumento del riesgo entre aquellos que informaron una fractura clínica previa fue bastante heterogéneo, como se muestra en los diagramas de bosque de la Fig. 1 para resultados de MOF y fractura de cadera. Los diagramas de bosque para cualquier resultado de fractura clínica y fractura osteoporótica se proporcionan en la Apéndice. La heterogeneidad no fue

relacionado con el constructo de la pregunta, ya que el constructo de la pregunta tuvo poco efecto en el resultado. En el caso de una fractura osteoporótica, por ejemplo, la pregunta sobre cualquier fractura previa se asoció con un aumento similar en el riesgo de fractura (HR = 1,87; IC 95% = 1,58–2,22) que cuando la pregunta se refería a una fractura importante previa. fractura osteoporótica (HR = 1,77; IC 95% = 1,51–2,07) o donde no se especificó el sitio de la fractura previa (HR = 1,75; IC 95% = 1,61–1,89). De manera similar, no hubo diferencias significativas cuando se especificó el traumatismo bajo o moderado (HR = 1,77; IC del 95% = 1,41–2,22) o no se especificó (HR = 1,84; IC del 95% = 1,67–2,03;  $p > 0.3$ ).

### Dependencia de la DMO

El impacto de la DMO sobre el riesgo de fractura en individuos con una fractura previa se cuantifica en la Tabla 5. los recursos humanos

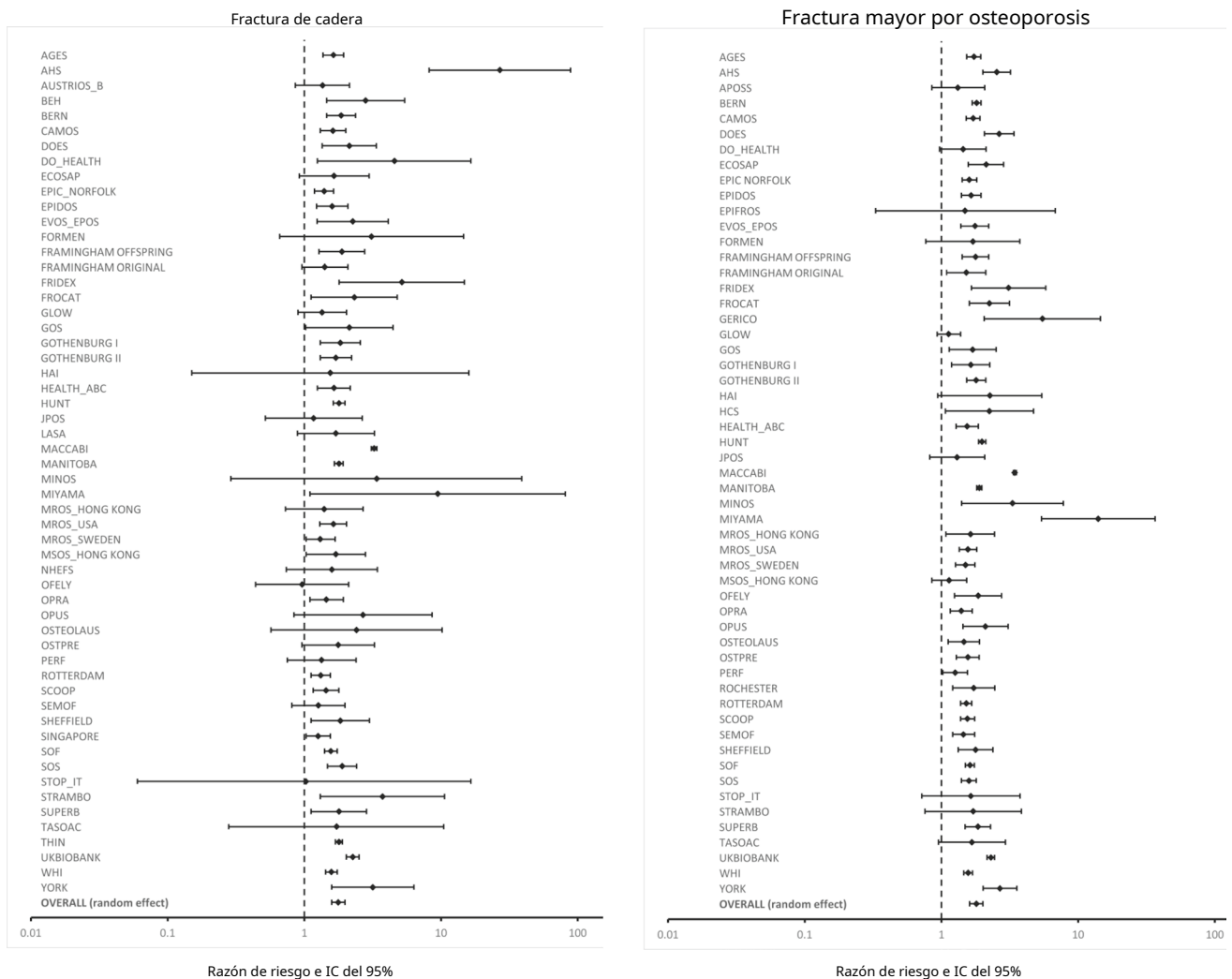


Figura 1 Diagrama de bosque que muestra el tamaño del efecto sobre el riesgo de fractura de cadera (panel izquierdo) y fractura osteoporótica mayor (panel derecho) asociada con una fractura previa en hombres y mujeres combinados, ajustado por edad y tiempo desde el inicio

**Tabla 5** Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95% de fractura en los sitios indicados asociados con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres combinados. Los FC se ajustan por edad y tiempo transcurrido desde

línea de base y adicionalmente ajustada para la DMO cuando esté indicado. La última columna indica la proporción de riesgo explicado por la DMO.

Fractura de resultado	Número de cohortes	Sin ajustar		Ajustado por DMO		Gradiente de riesgo (HR/SD) para DMO	Proporción de riesgo (%) de DMO
		HORA	IC del 95%	HORA	(IC del 95%)		
Cualquier	52	1,79	1,67–1,92	1,65	1,53–1,78	1,45	14
Cadera	45	1,70	1,58–1,84	1,43	1,30–1,56	2,07	33
osteoporótica	48	1,78	1,65–1,92	1,61	1,48–1,75	1,55	17

se redujo marginalmente en aproximadamente un 8-16% cuando se tuvo en cuenta la DMO. En el caso de cualquier fractura clínica, si se supone que el riesgo de cualquier fractura clínica aumenta 1,45 veces por cada disminución de la desviación estándar (DE) en la DMO de la cadera (gradiente de riesgo), entonces la diferencia de riesgo entre aquellos con y sin fractura clínica una fractura previa es igual a una diferencia esperada en la DMO de 1,57 DE [log 1,79/log 1,45]. En realidad, la diferencia en la DMO en todas las edades en hombres y mujeres combinados fue de aproximadamente 0,22 DE ([log (1,79)/log(1,45)] – [log(1,65)/log(1,45)]). Por lo tanto, la baja DMO representó la minoría (14%; 0,22/1,57) de la diferencia en el riesgo de cualquier fractura clínica entre aquellos con o sin una fractura previa. Como era de esperar, la proporción de riesgo atribuible a la DMO fue mayor en el caso de fracturas de cadera (ver Tabla5) pero permaneció por debajo del 50% (ver Tabla5).

edades y disminuye progresivamente con la edad (Tabla6). El término de interacción fue significativo para todos los resultados de fracturas en hombres y mujeres combinados. La disminución con la edad fue más marcada en el caso de la fractura de cadera, que disminuyó aproximadamente un 16% por cada década de edad (Fig. 2). Se observó una relación casi idéntica utilizando la regresión lineal por partes (datos no mostrados).

**Interacción con el tiempo**

El riesgo de fractura asociado con una fractura previa disminuyó lentamente con el tiempo desde el inicio, aproximadamente entre un 2% y un 4% por año (Tabla7). Se observó una relación similar utilizando regresión lineal por partes (datos no mostrados).

**Interacción con la edad**

Los antecedentes de fracturas previas fueron un factor de riesgo significativo de fracturas en todas las edades. El índice de riesgo fue mayor en los más jóvenes.

**Raza y etnia**

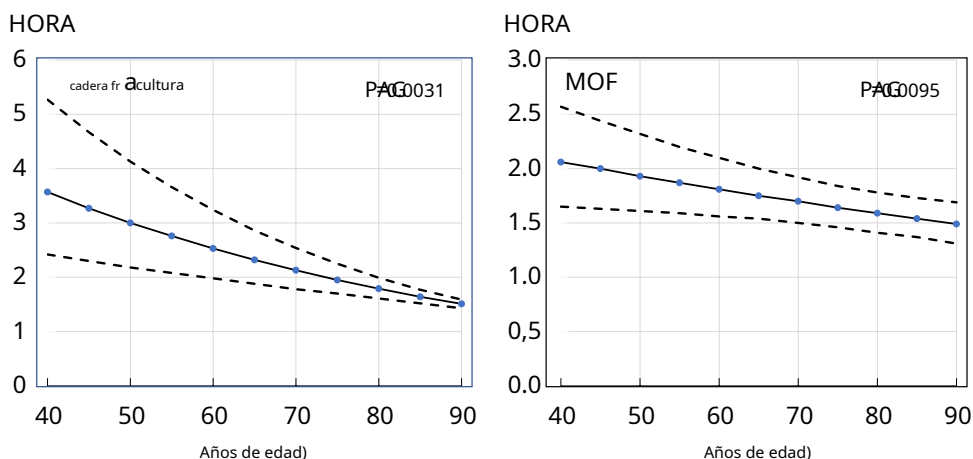
Con una excepción, no hubo diferencias en el HR por raza y etnia en aquellas cohortes donde la raza o la etnia

**Tabla 6** Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de fractura por edad al inicio del estudio en los sitios indicados asociados con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres combinados. Los FC se ajustan por el tiempo desde el inicio y el sexo. *norte* Se refiere al número de cohortes disponibles. *PAG* Los valores se refieren a la importancia del término de interacción con la edad.

Años de edad)	Sitio de fractura resultante							
	Cualquier ( <i>norte</i> =62)		Cadera ( <i>norte</i> =56)		MOF ( <i>norte</i> =55)		osteoporótica ( <i>norte</i> =56)	
	HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%
40	2,47	1,96–3,13	3,57	2,42–5,27	2,32	1,77–3,03	2,40	1,87–3,08
45	2,38	1,93–2,94	3,27	2,30–4,67	2,22	1,74–2,84	2,31	1,84–2,89
50	2,29	1,90–2,76	3,00	2,18–4,13	2,13	1,71–2,66	2,22	1,82–2,72
55	2,20	1,87–2,59	2,76	2,08–3,66	2,05	1,68–2,49	2,14	1,79–2,55
60	2,11	1,84–2,43	2,53	1,98–3,24	1,97	1,66–2,33	2,06	1,76–2,40
sesenta y cinco	2,03	1,81–2,28	2,32	1,88–2,86	1,89	1,63–2,19	1,98	1,73–2,25
70	1,96	1,78–2,15	2,13	1,78–2,54	1,81	1,60–2,05	1,90	1,71–2,12
75	1,88	1,75–2,02	1,95	1,70–2,25	1,74	1,57–1,92	1,83	1,68–1,99
80	1,81	1,72–1,90	1,79	1,61–1,99	1,67	1,55–1,80	1,76	1,65–1,88
85	1,74	1,68–1,80	1,64	1,52–1,77	1,60	1,52–1,69	1,69	1,62–1,77
90	1,67	1,63–1,72	1,51	1,43–1,59	1,54	1,49–1,59	1,63	1,58–1,68
	<i>PAG</i> =0.0014		<i>PAG</i> <0.001		<i>PAG</i> =0.0011		<i>PAG</i> =0.0013	



**Figura 2** Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza del 95% de una fractura osteoporótica mayor (MOF) y una fractura de cadera por edad asociadas con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres combinados. Los FC se ajustan por el tiempo desde el inicio y el sexo.



fue documentado (Tabla B del Apéndice). La excepción fue para las fracturas osteoporóticas importantes, de modo que en los negros, aquellos con antecedentes de fracturas previas tenían un mayor riesgo de riesgo de fractura posterior que los blancos (negros: HR = 2,43, IC del 95 % = 1,37–3,78 frente a blancos: HR = 1,57, IC 95% = 1,32–1,87). El efecto se debió en gran medida a una FC alta en los negros de Manitoba (HR = 5,34; IC del 95 % = 1,79 a 15,94).<sup>3</sup>

**Puntuaciones de calidad**

No hubo diferencias significativas en los resultados de las fracturas cuando se compararon cohortes de alta calidad con aquellas de calidad moderada (Apéndice, Tabla C). Para las cohortes de baja calidad, hubo una diferencia significativa con respecto a las cohortes de alta calidad para MOF, basándose en una única cohorte de baja calidad (GERICO).

**Riesgo de muerte**

Una fractura previa se asoció con un aumento significativo en el riesgo de muerte tanto en hombres (HR = 1,11; IC 95% = 1,02, 1,21) como en mujeres (HR = 1,10; IC 95% = 1,05–1,15). Los índices de riesgo se mantuvieron sin cambios cuando se ajustaron según la DMO del cuello femoral.

**Discusión**

El presente estudio representa el metanálisis más grande hasta la fecha sobre la asociación entre fractura previa y riesgo de fractura posterior. El efecto es similar en hombres y mujeres y es consistente con nuestros metanálisis anteriores.

**Tabla 7** Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de fractura por tiempo desde el inicio en los sitios indicados asociados con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres combinados. Los HR se ajustan por edad y sexo. *norte* Se refiere al número de cohortes disponibles. *PAG* Los valores se refieren a la importancia del término de interacción con el tiempo desde la línea base.

Tiempo (años)	Sitio de fractura resultante							
	Cualquier ( <i>norte</i> =61)		Cadera ( <i>norte</i> =54)		MOF ( <i>norte</i> =54)		osteoporótica ( <i>norte</i> =55)	
	HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%
0	2,12	1,78–2,52	2,12	1,73–2,69	2,06	1,65–2,57	2,13	1,76–2,58
1	2,06	1,76–2,41	2,04	1,70–2,55	2,00	1,63–2,44	2,07	1,74–2,45
2	2,00	1,73–2,30	1,97	1,68–2,42	1,93	1,61–2,32	2,00	1,71–2,33
3	1,94	1,71–2,20	1,91	1,65–2,30	1,87	1,59–2,20	1,94	1,69–2,23
4	1,88	1,68–2,11	1,84	1,63–2,19	1,81	1,56–2,10	1,88	1,66–2,13
5	1,83	1,65–2,02	1,78	1,59–2,08	1,75	1,54–2,00	1,82	1,62–2,03
6	1,77	1,61–1,95	1,72	1,56–1,99	1,70	1,50–1,92	1,76	1,58–1,95
7	1,72	1,58–1,88	1,66	1,52–1,91	1,64	1,46–1,84	1,70	1,54–1,89
8	1,67	1,53–1,83	1,60	1,48–1,84	1,59	1,41–1,78	1,65	1,49–1,83
9	1,62	1,48–1,78	1,55	1,42–1,78	1,54	1,37–1,73	1,60	1,43–1,78
10	1,58	1,43–1,74	1,49	1,37–1,73	1,49	1,31–1,69	1,55	1,38–1,74
	<b>PAG=0.0035</b>		<b>PAG=0.0031</b>		<b>PAG=0.0095</b>		<b>PAG=0.0042</b>	

[4]. Es interesante que la cantidad de efecto no dependiera del constructo de la pregunta. El tamaño del efecto también fue relativamente inmune a la calidad de la cohorte y a las diferentes razas y etnias. No obstante, el verdadero tamaño del efecto depende de la precisión de la información proporcionada, que no puede evaluarse en el constructo del presente estudio. Sin embargo, a los efectos de la evaluación de riesgos, la precisión y la causalidad de las asociaciones son menos preocupantes que la repetibilidad, y que el riesgo identificado muestre reversibilidad del efecto.[17,26](#)].

El extenso recurso de datos permitió dilucidar interacciones importantes que comprenden una interacción con la edad y el tiempo desde el inicio. Para todos los resultados de fracturas, los índices de riesgo disminuyeron significativamente con la edad, de acuerdo con nuestro metanálisis anterior [\[4\]](#) e incorporado a FRAX [\[17\]](#). Es importante destacar que pudimos examinar el riesgo asociado con fracturas previas entre las personas de mayor edad. Además, el mayor poder del presente estudio reveló que los índices de riesgo también disminuyeron significativamente con el tiempo, un fenómeno que no se tiene en cuenta en el modelo FRAX actual.[17](#)]. Como ocurre con todas las variables de riesgo utilizadas en FRAX, también es importante incorporar cualquier interacción de efecto a lo largo del tiempo en futuros modelos de probabilidad.

El presente estudio también cuantificó las contribuciones independientes de la DMO baja y la fractura previa. Para todos los resultados estudiados, la baja DMO explicó una minoría del riesgo total. El mecanismo para el aumento del riesgo independiente de la DMO no pudo determinarse a partir de este estudio, pero probablemente se deba, en parte, a la morbilidad coexistente que podría aumentar el riesgo de caídas o alterar las respuestas protectoras a las lesiones.[26,27](#)]. Además, los cambios en las propiedades estructurales o materiales del hueso pueden debilitarlo de manera desproporcionada con respecto a cualquier efecto sobre la DMO.[28–33](#)].

Una fortaleza particular del presente estudio es que la estimación del riesgo se realiza en un entorno internacional en gran medida a partir de cohortes poblacionales. Los cálculos se basaron en los datos primarios, lo que disminuyó el riesgo de sesgos de publicación. La consistencia de la asociación entre cohortes indica adicionalmente la validez internacional de esta variable de riesgo. El presente estudio tiene varias limitaciones que conviene mencionar. Como ocurre con casi todos los estudios poblacionales, es posible que se hayan producido sesgos de falta de respuesta, que no pudimos documentar para todas las cohortes. Es probable que el efecto excluya a los miembros más enfermos de la sociedad, incluidos los que reciben atención institucional, y puede subestimar el impacto absoluto.

riesgo de fractura. Por lo tanto, la probabilidad de una fractura previa puede subestimarse desde una perspectiva social, pero es poco probable que esto afecte los índices de riesgo. El mayor problema potencial fue la formulación de la pregunta sobre fracturas anteriores y los métodos para documentar y caracterizar eventos de fractura posteriores. Estos diferían sustancialmente entre cohortes. Sin embargo, el efecto de esta heterogeneidad sobre los resultados de las fracturas fue marginal. También se debe reconocer que hay factores adicionales que afectan el riesgo asociado con una fractura previa. El aumento del riesgo es más marcado cuanto mayor es el número de fracturas previas.[34–36](#)], particularmente fracturas vertebrales previas para una fractura vertebral posterior [\[34,37–40\]](#). Además, el riesgo de una fractura osteoporótica posterior es particularmente agudo inmediatamente después de una fractura índice y disminuye progresivamente con el tiempo.[3,41–43](#)]. Por ejemplo, después de una fractura, el riesgo de fractura posterior es mayor en el intervalo inmediatamente posterior a la fractura y más de un tercio de las fracturas posteriores ocurren dentro de 1 año.[44](#)]. La disminución del riesgo con el tiempo también depende de la edad [\[43\]](#). Además, el efecto de la actualidad depende del sitio [\[45\]](#) con mayores índices de riesgo de fractura de cadera y vertebral que de húmero, antebrazo o fractura osteoporótica menor. Finalmente, las fracturas morfológicas pero subclínicas no se evaluaron, aunque aumentan la probabilidad de fractura independientemente del FRAX.[46](#)]. Los datos sobre estos factores moduladores adicionales no estuvieron disponibles para este metanálisis; por lo tanto, podría haber confusión residual en nuestros hallazgos. Sin embargo, los ajustes a las probabilidades FRAX para estos factores están disponibles a través de FRAXplus [\[47\]](#). FRAXplus, que se lanzó recientemente en una versión beta, reúne una serie de ajustes que pueden ilustrar el impacto potencial de los factores moduladores en las probabilidades de fractura de FRAX. Estos incluyen la puntuación del hueso trabecular, la fractura reciente (por sitio y tiempo dentro de los últimos 2 años), el número de caídas autoinformadas en el año anterior, la dosis de glucocorticoides y la duración de la diabetes mellitus tipo 2. Una limitación adicional es que no se tuvieron en cuenta los efectos del tratamiento.

En conclusión, este análisis ha cuantificado la magnitud del riesgo de fracturas futuras conferido por una fractura previa en el metanálisis más grande realizado hasta la fecha, y que este riesgo es en gran medida independiente de la DMO. El efecto es similar en hombres y mujeres. La coherencia de la asociación en un entorno internacional proporciona la justificación para el uso de estos datos en la próxima versión de FRAX.

Apéndice Higo.3 Mesa8Mesa9Mesa10

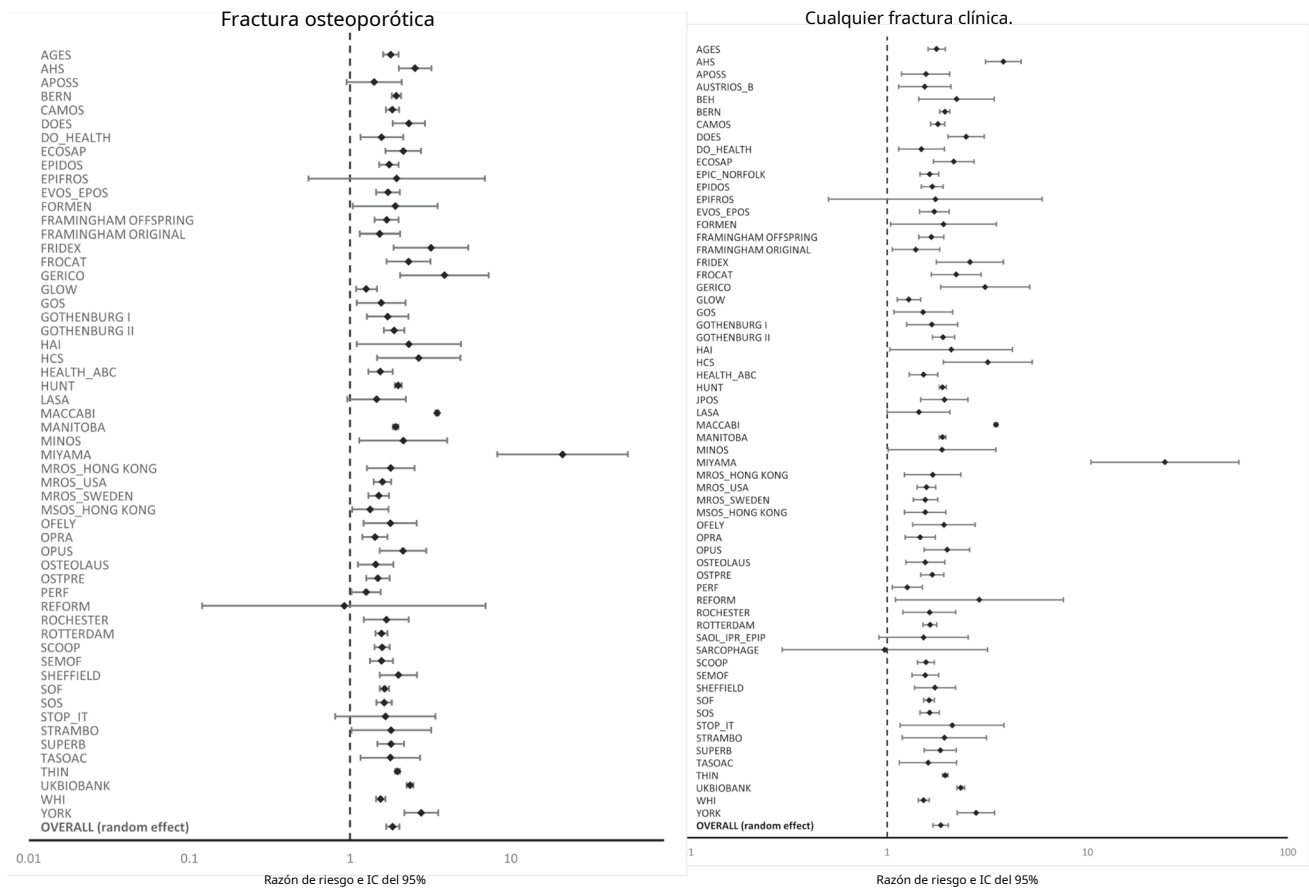


Fig. 3 Diagrama de bosque que muestra el tamaño del efecto sobre el riesgo de fractura osteoporótica (panel izquierdo) y cualquier fractura clínica (panel derecho) asociada con una fractura previa en hombres y mujeres combinados, ajustado por edad y tiempo desde el inicio

Tabla 8 Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95 % en los sitios mostrados asociados con antecedentes de una fractura previa en hombres y mujeres en aquellas cohortes que contribuyeron tanto a hombres como a mujeres.

Equilibrado para DMO	Fractura de resultado	Hombres		Mujer		Número de cohortes	p <sub>ag</sub> -valor por interacción
		HORA	IC del 95%	HORA	IC del 95%		
No	Cualquier	1,94	1,55 2,42	1,93	1,70 2,20	28	0,95
	Cadera	1,94	1,44 2,61	1,73	1,46 2,05	22	0,21
	MOF	1,90	1,48 2,45	1,86	1,60 2,16	25	0,74
	osteoporótica	1,95	1,54 2,46	1,87	1,63 2,14	25	0,53
Sí	Cualquier	1,71	1,27 2,31	1,79	1,50 2,14	24	0,60
	Cadera	1,75	1,14 2,69	1,53	1,16 2,02	15	0,25
	MOF	1,70	1,22 2,36	1,63	1,33 2,00	22	0,59
	osteoporótica	1,68	1,23 2,31	1,71	1,42 2,07	23	0,84

MOF Fractura osteoporótica mayor

**Tabla 9** Índice de riesgo (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95% de fractura en los sitios indicados asociados con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres según raza/etnia. Los FC se ajustan por edad y tiempo desde el inicio

Fractura de resultado	Número de cohortes	HORA IC del 95%	HORA IC del 95%	<i>pag</i> -valor
<b>Asiático vs Blanco</b>		<b>Blanco</b>	<b>asiático</b>	
Cualquier	5	1,77 1,51–2,09	1,73	1,29–2,32 0,84
Cadera	3	1,64 1,45–1,85	1,97	0,86–4,51 0,66
MOF	5	1,77 1,52–2,06	1,79	1,12–2,86 0,95
<b>Negro contra blanco</b>		<b>Blanco</b>	<b>Negro</b>	
Cualquier	6	1,71 1,47–2,00	1,90	1,45–2,49 0,38
Cadera	4	1,60 1,42–1,80	2.10	1,38–3,20 0,21
MOF	4	1,57 1,33–1,86	2.14	1,55–2,96 0.038
<b>Hispano vs blanco</b>		<b>Blanco</b>	<b>Hispano</b>	
Cualquier	2	1,47 1,39–1,56	1.29	0,84–1,98 0,55
Cadera	2	1,53 1,39–1,67	1,96	0,84–4,58 0,56
MOF	2	1,49 1,40–1,60	1,72	1,05–2,82 0,57
<b>Aparte de blanco contra blanco</b>		<b>Blanco</b>	<b>Aparte del blanco</b>	
Cualquier	7	1,70 1,48–1,95	1,87	1,54–2,26 0,18
Cadera	6	1,71 1,48–1,97	2.09	1,51–2,89 0,19
MOF	7	1,70 1,50–1,93	2.10	1,64–2,69 0.057

**Tabla 10** Hazard ratio (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de fractura en los sitios indicados asociados con antecedentes de fractura previa en hombres y mujeres combinados según la puntuación de calidad. Los FC se ajustan por edad y tiempo desde el inicio

Resultado fractura	Núm-ber de cohortes	FC IC 95%	<i>pag</i> <sup>a</sup>
<b>Alta calidad</b>			
Cualquier	27	1,88 1,62–2,19	
Cadera	26	1,71 1,44–2,03	
MOF	25	1,84 1,53–2,23	
osteoporótica	26	1,87 1,60–2,19	
<b>Calidad moderada</b>			
Cualquier	31	1,81 1,67–1,95	0,66
Cadera	29	1,82 1,64–2,01	0,54
MOF	29	1,71 1,59–1,85	0,89
osteoporótica	28	1,78 1,65–1,92	0,58
<b>Baja calidad</b>			
Cualquier	4	2,00 1,23–3,26	0,81
Cadera	1	1,36 0,86–2,14	0,36
MOF	1	5,47 2,05–14,55	0.033
osteoporótica	2	2,63 0,75–9,16	0,60

<sup>a</sup>De dos caras *pag*-valores comparados con alta calidad

**Agradecimientos** Agradecemos al Dr. Östen Ljunggren por contribuir con la cohorte MrOS Suecia. Los datos del Biobanco del Reino Unido se incluyen según el acuerdo de acceso aprobado 3593. Los autores reconocen al Centro de Políticas de Salud de Manitoba por el uso de los datos de Manitoba contenidos en el Repositorio de datos de investigación de salud de la población (HIPC 2016/2017- 29< /span>). Los resultados y conclusiones pertenecen a los autores y no se pretende ni se debe inferir ningún respaldo oficial por parte del Manitoba Center for Health Policy, Manitoba Health, Seniors and Active Living u otros proveedores de datos.

**Fondos** El programa WHI está financiado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, los Institutos Nacionales de Salud, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. a través de 75N92021D00001, 75N92021D00002, 75N92021D00003, 75N92021D00004 y 75N92021D00005.

### Declaraciones

**Aprobación de ética** Todas las cohortes individuales con factores de riesgo candidatos disponibles han sido aprobadas por sus comités de ética locales y se ha obtenido el consentimiento informado de todos los participantes del estudio. La Universidad de Sheffield también otorga la aprobación ética general para el uso de estas cohortes. Los datos de los participantes se almacenarán en forma codificada y no identificada. Solo se publicarán estadísticas resumidas y datos agregados, sin permitir la identificación de participantes individuales en el estudio.

**Consentimiento para participar** Todas las cohortes individuales con factores de riesgo candidatos disponibles han sido aprobadas por sus comités de ética locales y se ha obtenido el consentimiento informado de todos los participantes del estudio. La Universidad de Sheffield también otorga la aprobación ética general para el uso de estas cohortes.

**Conflicto de intereses** J.A. Kanis dirigió el equipo que desarrolló FRAX como director del Centro Colaborador de la OMS para Enfermedades Metabólicas Óseas. E.V. McCloskey, W.D. Leslie, M. Lorentzon, N.C. Harvey, E. Liu, L. Vandenput y H. Johansson son miembros del equipo FRAX. J.A. Kanis, N.C. Harvey y E.V. McCloskey son miembros del órgano asesor del Grupo Nacional de Directrices sobre Osteoporosis. J.A. Kanis no informa de intereses en competencia adicionales. K.E. Åkesson no tiene ningún interés financiero relacionado con FRAX; presidió el Grupo Nacional SALAR para la Osteoporosis en la Vía de Atención Centrada en la Persona. F.A. Anderson dirigió el equipo que desarrolló GLOW, mientras era director del Centro de Investigación de Resultados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts; no tiene ningún interés financiero en FRAX. R. Azagra ha recibido financiación para investigación del Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad de España, del IDIAP Jordi Gol de la Generalitat de Cataluña y de las Sociedades Científicas SEMFYC y SEI-OMM. C.L. Bager trabaja en Nordic Bioscience y posee acciones en Nordic Bioscience. Ella no declara intereses en competencia en relación con este trabajo. JA. Bischoff-Ferrari no tiene ningún interés financiero en FRAX. Para la cohorte del ensayo DO-HEALTH, el Prof. Bischoff-Ferrari informa subvenciones independientes e iniciadas por investigadores del Programa Marco de Investigación 7 de la Comisión Europea, de la Universidad de Zurich, de NESTEC, de Pfizer Consumer Healthcare, de Streuli Pharma, además de fondos no financieros. apoyo del DNP. Para la extensión de la cohorte del estudio, informa subvenciones independientes e iniciadas por investigadores de Pfizer y Vifor. Además, el Prof. Bischoff-Ferrari informa apoyo no financiero de Roche Diagnostics y honorarios personales de Wild, Sandoz, Pfizer, Vifor, Mylan, Roche, Meda Pharma, fuera del trabajo presentado con respecto a los honorarios de los ponentes y los gastos de viaje. J.R. Center ha recibido honorarios por hablar en reuniones educativas y por consejos asesores de Amgen y honorarios por un consejo asesor de Bayer. R. Chapurlat no tiene ningún interés financiero en FRAX. Ha recibido subvenciones de Amgen, UCB, Chugai, MSD, Mylan y Medac. Ha recibido honorarios de Amgen, UCB, Chugai, Galápagos, Biocon, Abbvie, Haoma Medica, Pfizer, Amolyt, MSD, Lilly, BMS, Novartis, Arrow, PKMed, Kyowa-Kirin y Sanofi. C. Christiansen posee acciones de Nordic Bioscience. No declara intereses en competencia en relación con este trabajo. C. Cooper informa honorarios personales de Alliance for Better Bone Health, Amgen, Eli Lilly, GSK, Medtronic, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Takeda. y UCB. A. Diez-Pérez reporta honorarios personales de Amgen, Lilly, Theramex y becas del Instituto Carlos III y posee acciones de Active Life Scientific, todo ello ajeno al trabajo presentado. J.A. Eisman declara el apoyo de consultoría e investigación de Actavis, Amgen, Aspen, Lilly, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier y Theramex. P.J.M. Los ancianos no tienen ningún interés financiero en FRAX. P.J.M. Elders informa su apoyo al estudio SOS de Stichting Achmea Gezondheidszorg, Achmea, y VGZ zorgverzekeraar. La fundación Artsenlaboratorium en Trombosedienst brindó apoyo adicional. Además del trabajo presentado, recibió subvenciones impulsadas por investigadores independientes de Zonmw, Países Bajos; de Hartstichting, Países Bajos; la Fundación Europea para el Estudio de la Diabetes, Amgen, Países Bajos; TEVA, Países Bajos; y Takeda, Países Bajos. Claus-C. Glüer informa honorarios y apoyo a la investigación de AgNovos, Amgen, Osteolabs y UCB no relacionados con este trabajo. N.C. Harvey ha recibido consultoría/honorarios/honorarios/subvenciones de Alliance for Better Bone Health, Amgen, MSD, Eli Lilly, Radius Health, Servier, Shire, UCB, Consilient Healthcare e Internis Pharma. DP Kiel no tiene ningún interés financiero en FRAX, pero ha recibido apoyo para su trabajo en el Estudio Framingham durante los últimos 30 años por parte de los Institutos Nacionales de Salud, Astra Zeneca, Merck, Amgen y Radius Health. MA Kotowicz ha recibido financiación del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud (NHMRC), Australia, y del Fondo para el Futuro de Investigación Médica (MRFF), Australia. Ha formado parte de los consejos asesores de Amgen Australia, Novartis y Eli Lilly, todos ellos sin relación con este trabajo, y es el Director del Servicio de Densitometría Ósea de Geelong. M. Lorentzon ha recibido honorarios por conferencias de Amgen, Lilly, Meda, Renapharma y UCB Pharma y honorarios por consultoría de Amgen, Radius Health, UCB Pharma, Renapharma y Consilient Health, todo ello fuera del trabajo presentado.

E.V. McCloskey ha recibido consultoría/honorarios por conferencias/subvenciones/honorarios de AgNovos, Amgen, AstraZeneca, Consilient Healthcare, Fresenius Kabi, Gilead, GSK, Hologic, Internis, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Radius Health, Redx Oncology, Roche, Sanofi Aventis, UCB, Viiv, Warner Chilcott e I3 Innovus. C. Ohlsson figura como coinventor en dos solicitudes de patente relacionadas con probióticos en el tratamiento de la osteoporosis. E.S. Orwoll informa honorarios de consultoría de Amgen, Biocon, Radius y Bayer, y apoyo de investigación de Mereo. J.A. Pasco ha recibido financiación del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud (NHMRC), Australia, y del Fondo para el Futuro de Investigación Médica (MRFF), Australia, todos ellos sin relación con este trabajo. K.M.A. Swart es empleado del Instituto PHARMO para la Investigación de Resultados de Medicamentos. Este instituto de investigación independiente realiza estudios financiados para el gobierno y autoridades sanitarias relacionadas y varias empresas farmacéuticas. N.C. Wright forma parte del consejo directivo de la Fundación de Osteoporosis y Salud Ósea de EE. UU. y ha recibido honorarios de consultoría de Radius y ArgenX. MC Zillikens ha recibido honorarios en el pasado por conferencias o consejos de Alexion, Amgen, Eli Lilly, Kyowa Kirin, Shire y UCB, sin relación con el trabajo actual. M. Zwart ha recibido financiación para investigación de sociedades nacionales (SEMFYC y SEIOMM). C. Beaudart, E. Biver, O. Bruyère, J.A. Cauley, C.J. Crandall, SR. Cummings, J.A.P. da Silva, B. Dawson-Huges, A.B. Dufour, S. Ferrari, Y. Fujita, S. Fujiwara, I. Goldshtein, D. Goltzman, V. Gudnason, J. Hall, D. Hans, M. Hoff, R.J. Hollick, M. Huismán, M. Iki, S. Ish-Shalom, H. Johansson, G. Jones, M.K. Karlsson, S. Khosla, W.-P. Koh, F. Koromani, H. Kröger, T. Kwok, O. Lamy, A. Langhammer, B. Larijani, W.D. Leslie, K. Lippuner, E. Liu, D. Mellström, T. Merlijn, A. Nordström, P (Nordström, T.W.). O'Neill, B. Obermayer-Pietsch, F. Rivadeneira, A.-M. Schott, E.J. Shiroma, K. Sigeirsdottir, E.M. Simonsick, E. Sornay-Rendu, R. Sund, K.M.A. Swart, P. Szulc, J. Tamaki, D.J. Torgerson, L. Vandenput, N.M. van Schoor, TP. van Staa, J. Vila, N.J. Wareham y N. Yoshimura no declaran intereses en competencia en relación con este trabajo.

## Referencias

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M (2000) Los pacientes con fracturas previas tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas futuras: un resumen de la literatura y una síntesis estadística. *J. Miner de huesos Res* 15:721–739
2. Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, Vanderschuren D, Kauffman J-M, Boonen S (2004) Diferencias relacionadas con el género en el riesgo absoluto de fractura de cadera a corto y largo plazo después de una fractura de Colles o de columna: la fractura de Colles como marcador temprano y sensible de fragilidad esquelética en hombres. *J. Bone Miner Res.* 19:1933-1944
3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersen C, De Laet C, Jonsson B (2004) Riesgo de fractura después de una fractura osteoporótica. *Osteoporos Int.* 15:175–179
4. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2004) Un metanálisis de fracturas previas y riesgo de fracturas posteriores. *Hueso* 35:375–382
5. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Langdahl BL, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B, Jensen JE, Harslof T, Vestergaard P (2015) Tasas de fracturas posteriores en un estudio de cohorte poblacional a nivel nacional con una perspectiva de 10 años. *Osteoporos Int.* 26:513–519
6. Crandall CJ, Hunt RP, LaCroix AZ, Robbins JA, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Sattari M, Stone KL, Weitlauf JC, Gure TR, Cauley JA (2021) Después de la fractura inicial en mujeres posmenopáusicas, ¿dónde se encuentran las posteriores? se producen fracturas? *EClinicalMedicine* 35:100826. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100826>

7. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, The Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group (2016) Una revisión sistemática de los umbrales de intervención basados en FRAX. Un informe preparado para el Grupo Nacional de Guías de Osteoporosis y la Fundación Internacional de Osteoporosis. *Arco Osteoporos* 11:25. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>
8. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV · Grupo Nacional de Directrices de Osteoporosis (2021) Una evaluación de los umbrales de intervención para riesgos muy altos aplicados a las directrices NOGG. Un informe para el Grupo Nacional de Directrices sobre Osteoporosis (NOGG). *Osteoporos Int* 32: 1951-1960
9. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminowski K, Leslie WD, Consejo Asesor Científico de Osteoporosis Canadá (2010) Guías de práctica clínica de 2010 para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en Canadá: resumen. *CMAJ* 182:1864–1873
10. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittos NJL, Harvey N, Kanis J, Leyland S, Low R, McCloskey E, Moss K, Parker J, Paskins Z, Poole K, Reid DM, Stone M, Thomson J, Vine N, Compston J (2022) Guía clínica del Reino Unido para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Arco Osteoporos* 17(1):58. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5> Fe de erratas en: *Arch Osteoporos*. 2022 mayo 19;17(1):80.2359-2381
12. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, Ohta H, Shiraki M, Sugimoto T, Suzuki T, Soen S, Nishizawa Y, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S (2012) Japonés Directrices de 2011 para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis: resumen ejecutivo. *Arco Osteoporos* 7:3–20. <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0109-9>
13. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Consejo Asesor Científico de la Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis (ESCEO) y los Comités de Asesores Científicos y Sociedades Nacionales de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) (2019) Orientación europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Osteoporos Int*. 30:3–44  
Errata en: *Osteoporos Int*. 28 de julio de 2022 2049–2102
15. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV (2008) Desarrollo de nomogramas de pronóstico para individualizar los riesgos de fractura a 5 y 10 años. *Osteoporos Int*. 19:1431-1444
16. Hippisley-Cox J, Coupland C (2009) Predicción del riesgo de fractura osteoporótica en hombres y mujeres en Inglaterra y Gales: derivación prospectiva y validación de Qfracture Scores. *BMJ* 339:b4229
17. Kanis JA en nombre del Grupo Científico de la Organización Mundial de la Salud (2007) Evaluación de la osteoporosis en el nivel de atención primaria de salud. Centro Colaborador de la OMS, Universidad de Sheffield, Reino Unido, Informe técnico disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>. Consultado el 17 de enero de 2023.
18. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) (2006) Directriz sobre la evaluación de medicamentos en el tratamiento de la osteoporosis primaria. Referencia CPMP/EWP/552/95Rev.2. CHMP, Londres
19. Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (2012) Guía clínica NICE 146. En: Osteoporosis: evaluación del riesgo de fractura por fragilidad, Londres, Reino Unido <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>, Consultado el 2 de junio de 2022.
20. Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV et al (2022) Actualización de la herramienta de predicción del riesgo de fractura FRAX: una revisión sistemática de cohortes potenciales y plan de análisis. *Osteoporos Int* 33:2103–2136. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06435-6>
21. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A (2001) La carga de las fracturas osteoporóticas: un método para establecer umbrales de intervención. *Osteoporos Int*. 12:417–427
22. Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, Martineau P, Lix JM, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA (2020) Riesgo de fractura después de una fractura con alto trauma versus sin traumatismo: un estudio de cohorte basado en registros. *Osteoporos Int*. 31:1059–1067
23. Breslow NE, Day NE (1987) Métodos estadísticos en la investigación del cáncer, 2 publicaciones científicas de la IARC. León 32:131–135 2149–2159
25. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ III, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Valor predictivo de la DMO para fracturas de cadera y otras fracturas. *J. Bone Miner Res*. 20:1185–1194
26. Kline GA, Morin SN, Lix LM, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, Kanis JA, Leslie WD (2022) Los indicadores generales de comorbilidad contribuyen al riesgo de fractura independientemente de FRAX: estudio de cohorte basado en registros. *J Clin Endocrinol Metab*:dgac582. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac582> Publicación electrónica antes de la impresión
27. Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Cauley JA, Seeley DG, Fox KM, Cummings SR (1994) Correlatos de función deteriorada en mujeres mayores. *J Am Geriatr Soc* 42:481–489
28. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP (2014) Puntuación ósea trabecular: un método analítico no invasivo basado en la imagen DXA. *J Bone Miner Res* 29:518–530. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176> Errata en: *J Bone Miner Res* 2017 noviembre;32(11):2319
29. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos B, Reginster J-Y, Rizzoli R, Kanis JA (2015) Puntuación ósea trabecular (TBS) como un nuevo enfoque complementario para la evaluación de la osteoporosis en la práctica clínica. Informe de consenso de un grupo de trabajo de la Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y la Osteoartritis (ESCEO). *Hueso* 78:216–224
30. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, Szulc P, Adachi J, Amin S, Atkinson E, Berger C, Burt L, Chapurlat R, Chevalley T, Ferrari S, Goltzman D, Hanley DA, Hannan MT, Khosla S et al (2019) Microarquitectura ósea cortical y trabecular como independiente predictor de riesgo de fractura incidente en mujeres y hombres mayores en el Consorcio Internacional de Microarquitectura Ósea (BoMIC): un estudio prospectivo. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(1):34–43. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30308-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30308-5) Errata en: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 7 de enero de 2019; 7(1): e1. Errata en: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 junio;7(6):e18
31. Dempster DW 92000 La contribución de la arquitectura trabecular a la calidad del hueso esponjoso. *J. Miner de huesos Res* 15:20–23
32. Vignuet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD (2006) El papel del colágeno en la resistencia ósea. *Osteoporos Int*. 17:319–336
33. Burr DB (2019) Cambios en las propiedades de la matriz ósea con el envejecimiento. *Hueso* 120:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.10.010>
34. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH (2005) La teriparatida reduce el riesgo de fractura asociado con el aumento del número y la gravedad de las fracturas osteoporóticas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1583–1587
35. Agarwal A, Leslie WD, Nguyen TV, Morin SN, Lix LM, Eisman JA (2022) Rendimiento predictivo de la Calculadora de riesgo de fractura de Garvan: un estudio de cohorte basado en registros. *Osteoporos Int*. 33:541–548



36. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV (2022) Ajuste de las estimaciones FRAX convencionales de probabilidad de fractura según el número de fracturas previas. *osteoporos Int* 33:2507–2515
37. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR (1999) Las deformidades vertebrales prevalentes predicen fracturas de cadera y nuevas deformidades vertebrales, pero no fracturas de muñeca. Grupo de Investigación Estudio de Fracturas Osteoporóticas. *J Bone Miner Res* 14:821–828
38. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH (2007) Predicción mejorada del riesgo de fractura combinando el estado de fractura vertebral y la DMO. *Osteoporos Int*. 18:761–770
39. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD (2003) Gravedad de las fracturas vertebrales prevalentes y riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales posteriores: resultados del ensayo MORE. *Hueso* 33:522–532
40. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, Silman AJ, Grupo Europeo de Estudio Prospectivo de Osteoporosis (2003) Las características de una deformidad vertebral prevalente predicen una fractura vertebral posterior: resultados del Estudio Europeo Prospectivo de Osteoporosis (EPOS). *Hueso* 33:505–513
41. Johnell O, Oden A, Caulin F, Kanis JA (2001) Aumento agudo y a largo plazo del riesgo de fractura después de la hospitalización por fractura vertebral. *Osteoporos Int*. 12:207–214
42. Giangregorio LM, Leslie WD (2010) Programa de densidad ósea de Manitoba. El tiempo transcurrido desde una fractura anterior es un modificador del riesgo de fracturas osteoporóticas a 10 años. *J. Bone Miner Res*. 25:1400–1405
43. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Rock ND, Jeune B (2006) Breve período de tiempo desde la primera hasta la segunda fractura de cadera en el estudio de fractura de cadera del condado de Funen. *Osteoporos Int*. 17:1353–1357
44. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders K, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Borgström F, McCloskey EV (2018) Características de las fracturas recurrentes. *Osteoporos Int*. 29:1747–1757
45. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Lorentzon M, Liu M, Vandenput L, McCloskey E (2021) El efecto sobre el riesgo de fractura posterior de la edad, el sexo y el sitio de la fractura anterior según la fecha reciente de la fractura anterior. *Osteoporos Int*. 32:1547–1555
46. Johansson L, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, McCloskey E, Kanis JA, Lorentzon M (2021) Predicción mejorada del riesgo de fractura al agregar datos de fracturas vertebrales identificadas por VFA a la DMO mediante DXA y factores de riesgo clínicos utilizados en Frax. *osteoporos Ent* 33:1725–1738
47. McCloskey EV (2013) FRAXplus: exploración post hoc del impacto de la información adicional sobre factores de riesgo en los cálculos de probabilidad de FRAX. *Envejecimiento Clin Exp Res* 35 (Suplemento 1) en prensa
48. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD (2012) FRAX(®) con y sin densidad mineral ósea. *Tejido Calcif En* 90:1–13
49. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA (2017) Riesgo inminente de fractura tras fractura. *Osteoporos Int*. 28:775–780

**Nota del editor** Springer Nature se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Springer Nature o su licenciantes (por ejemplo, una sociedad u otro socio) posee los derechos exclusivos de este artículo en virtud de un acuerdo de publicación con los autores u otros titulares de derechos; El autoarchivo por parte del autor de la versión manuscrita aceptada de este artículo se rige únicamente por los términos de dicho acuerdo de publicación y la ley aplicable.

## Autores y afiliaciones

**J.A. Kanis**<sup>1,2</sup> · **H. Johansson**<sup>1,3</sup> · **E.V. McCloskey**<sup>2,4</sup> · **E. Liu**<sup>1</sup> · **K.E. akesson**<sup>5,6</sup> · **F.A. Anderson**<sup>7</sup> · **R. Azagra**<sup>8,9,10</sup> · **C.L. empacador**<sup>11</sup> · **C. Beudart**<sup>12,13</sup> · **JA. Bischoff-Ferrari**<sup>14,15</sup> · **E. Biver**<sup>dieciséis</sup> · **O. Bruyère**<sup>12</sup> · **J.A. cauley**<sup>17</sup> · **Centro J.R.**<sup>18,19,20</sup> · **R. Chapurlat**<sup>21</sup> · **C. Christiansen**<sup>11</sup> · **C. Cooper**<sup>22,23,24</sup> · **C.J. Crandall**<sup>25</sup> · **S.R. cummings**<sup>26</sup> · **J.A.P. da Silva**<sup>27,28</sup> · **B. Dawson-Hughes**<sup>29</sup> · **A. Diez-Pérez**<sup>30</sup> · **A.B. Dufour**<sup>31,32</sup> · **J.A. Eisman**<sup>18,19,20</sup> · **P.J.M. Ancianos**<sup>33</sup> · **S. Ferrari**<sup>dieciséis</sup> · **Y. Fujita**<sup>34</sup> · **Fujiwara**<sup>35</sup> · **C.-C. Pegante**<sup>36</sup> · **I. Goldstein**<sup>37,38</sup> · **D. Goltzman**<sup>39</sup> · **V. Gudnason**<sup>40,41</sup> · **J. Hall**<sup>42</sup> · **D. Hans**<sup>43</sup> · **M. Hoff**<sup>44,45</sup> · **R.J. hollick**<sup>46</sup> · **M. Huisman**<sup>47,48</sup> · **M. Iki**<sup>49</sup> · **S. Ish-Shalom**<sup>50</sup> · **G. Jones**<sup>51</sup> · **M.K. karlsson**<sup>5,6</sup> · **S. Khosla**<sup>52</sup> · **D.P. Kiel**<sup>31,32</sup> · **W.-P. koh**<sup>53,54</sup> · **F. Koromani**<sup>55,56</sup> · **MA Kotowicz**<sup>57,58,59</sup> · **H. Kröger**<sup>60,61</sup> · **T. Kwok**<sup>62,63</sup> · **O. Lamy**<sup>64,65</sup> · **A. Langhammer**<sup>66</sup> · **B. Larijani**<sup>67</sup> · **K. Lippuner**<sup>68</sup> · **D. Mellström**<sup>69,70</sup> · **T. Merlijn**<sup>71</sup> · **A. Nordstrom**<sup>72,73,74</sup> · **P. Nordström**<sup>75</sup> · **T.W. O'Neill**<sup>76,77</sup> · **B. Obermayer-Pietsch**<sup>78,79</sup> · **C. Ohlsson**<sup>80,81</sup> · **E.S. orwoll**<sup>82</sup> · **J.A. Pasco**<sup>57,58,59,83</sup> · **F. Rivadeneira**<sup>55</sup> · **SOY. Schott**<sup>84</sup> · **E.J. shiroma**<sup>85</sup> · **K. Siggeirsdóttir**<sup>40,86</sup> · **EM Simonsick**<sup>87</sup> · **E. Sornay-Rendu**<sup>88</sup> · **R. Sund**<sup>61</sup> · **K.M.A. Moreno**<sup>33,89</sup> · **P. Szulc**<sup>88</sup> · **J. Tamaki**<sup>90</sup> · **D.J. Torgerson**<sup>91</sup> · **N.M. van Schoor**<sup>47</sup> · **T.P. van staa**<sup>92</sup> · **J.Vila**<sup>93</sup> · **Nueva Jersey Wareham**<sup>94</sup> · **NC Wright**<sup>95</sup> · **N. Yoshimura**<sup>96</sup> · **M.C. Zillikens**<sup>55</sup> · **M.Zwart**<sup>10,97,98,99</sup> · **L. Vandenput**<sup>1,80</sup> · **NC Harvey**<sup>22,23</sup> · **M. Lorentzón**<sup>1,3</sup> · **WD Leslie**<sup>100</sup>

\* J.A. Kanis  
wjPontefract@sheffield.ac.uk

H. Johansson  
helena@statiq.se

E.V. McCloskey  
evmccloskey@sheffield.ac.uk

E. Liu  
enwu.liu@acu.edu.au

K.E. akesson  
kristina.akesson@med.lu.se

F.A. Anderson  
fred.anderson@umassmed.edu

R. Azagra  
rafael.azagra@uab.cat

C.L. empacador  
cba@nordicbio.com

C. Beaudart  
c.beaudart@maastrichtuniversity.nl

J.A. Bischoff-Ferrari  
heike.bischoff@usz.ch

E. Biver  
emmanuel.biver@hcuge.ch

O. Bruyère  
olivier.bruyere@uliege.be

J.A. Cauley  
jcauley@edc.pitt.edu

Centro J.R.  
j.center@garvan.org.au

R. Chapurlat  
roland.chapurlat@inserm.fr

C. Christiansen  
cc@nordicbio.com

c. tonelero  
cc@mrc.soton.ac.uk

CJ Crandall  
ccrandall@mednet.ucla.edu

S.R. Cummings  
steven.cummings@ucsf.edu

J.A.P. da Silva  
jdasilva@ci.uc.pt

B. Dawson-Hughes  
bess.dawson-hughes@tufts.edu

A. Diez-Pérez  
adiez@psmar.cat

AB Dufour  
alyssadufour@hsl.harvard.edu

J.A. Eisman  
j.eisman@garvan.org.au

P.J.M. Ancianos  
p.elders@amsterdamumc.nl

Ferrari  
serge.ferrari@unige.ch

Y. Fujita  
yfujita@med.kindai.ac.jp

Fujiwara  
fujiwara-s@yasuda-u.ac.jp

C.-C. Pegante  
pegamentoer@rad.uni-kiel.de

I. Goldstein  
inbalbarak@gmail.com

D. Goltzman  
david.goltzman@mcgill.ca

V. Gudnason  
v.gudnason@hjarta.is

J. Hall  
jill.hall@ed.ac.uk

D. Hans  
didier.hans@chuv.ch

Hoff  
mari.hoff@ntnu.no

R.J. Hollick  
rhollick@abdn.ac.uk

M. Huisman  
m.huisman@amsterdamumc.nl

M. Iki  
masa@med.kindai.ac.jp

S. Ish-Shalom  
sishshalom@gmail.com

Jones  
g.jones@utas.edu.au

M.K. Karlsson  
magnus.karlsson@med.lu.se

S. Khosla  
khosla.sundeep@mayo.edu

DP Kiel  
kiel@hsl.harvard.edu

W.-P. Koh  
kohwp@nus.edu.sg

F. Koromani  
f.koromani@erasmusmc.nl

MA Kotowicz  
mark.kotowicz@deakin.edu.au

H. Kröger  
heikki.kroger@kuh.fi

T. Kwok  
tkwok@cuhk.edu.hk

O. Lamy  
olivier.lamy@chuv.ch

A. Langhammer  
arnulf.langhammer@ntnu.no

B. Larjani  
emrc@tums.ac.ir

K. Lippuner  
kurt.lippuner@insel.ch

D. Mellström  
dan.mellstrom@vgregion.se

T. Merlijn  
tmerlijn@gmail.com

A. Nordstrom  
anna.h.nordstrom@umu.se

P. Nordström  
peter.nordstrom@umu.se

T.W. O'Neill  
terence.o'neill@manchester.ac.uk

B. Obermayer-Pietsch  
barbara.obermayer@medunigraz.at



C. Ohlsson  
claes.ohlsson@medic.gu.se

J.A. Pasco  
julie.pasco@deakin.edu.au

F. Rivadeneira  
f.rivadeneira@erasmusmc.nl

SOY. Schott  
anne-marie.schott@inserm.fr

E.J. Shiroma  
eric.shiroma@nih.gov

K. Siggeirsdottir  
kristin@janus.is

EM Simonsick  
simonsickel@grc.nia.nih.gov

E. Sornay-Rendu  
elisabeth.rendu@inserm.fr

R.Sund  
reijo.sund@uef.fi

K.M.A. Moreno  
karin.swart-polinder@pharmo.nl

P. Szulc  
pawel.szulc@inserm.fr

J. Tamaki  
jtamaki@ompu.ac.jp

DJ. Torgerson  
david.torgerson@york.ac.uk

N.M. van Schoor  
nm.vanschoor@amsterdamumc.nl

TP van staa  
tjeerd.vanstaa@manchester.ac.uk

J.Vila  
jvila@imim.es

Nueva Jersey Wareham  
nick.wareham@mrc-epid.cam.ac.uk

NC Wright  
ncwright@uab.edu

N. Yoshimura  
noripu@rc4.so-net.ne.jp

MC Zillikens  
m.c.zillikens@erasmusmc.nl

M.Zwart  
marta.zwart@udg.edu

L. Vandenput  
mentirasbeth.vandenput@acu.edu.au

NC Harvey  
nch@mrc.soton.ac.uk

M. Lorentzón  
mattias.lorentzon@medic.gu.se

WD Leslie  
bleslie@sbgh.mb.ca

2 Centro de Enfermedades Metabólicas Óseas, Universidad de Sheffield, Sheffield, Reino Unido

3 Centro de Osteoporosis Sahlgrenska, Instituto de Medicina, Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia

4 MRC Versus Arthritis Center para la investigación integrada en el envejecimiento musculoesquelético, Centro Mellanby para Investigación Musculoesquelética, Universidad de Sheffield, Sheffield, Reino Unido

5 Unidad de Investigación de Osteoporosis Clínica y Molecular, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Lund, Lund, Suecia

6 Departamento de Ortopedia, Hospital Universitario de Skåne, Malmö, Suecia

7 Centro Coordinador GLOW, Centro de Investigación de Resultados, Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, Worcester, MA, EE. UU.

8 Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

9 Centro de Salud Badia del Vallès, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona, España

10 PRECIOSA-Fundación para la investigación, Barberà del Vallés, Barcelona, España

11 Nordic Bioscience A/S, Herlev, Dinamarca

12 Centro Colaborador de la OMS para los Aspectos de Salud Pública de la Salud Musculoesquelética y el Envejecimiento, División de Salud Pública, Epidemiología y Economía de la Salud, Universidad de Lieja, Lieja, Bélgica

13 Departamento de Investigación de Servicios de Salud, Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos

14 Departamento de Medicina del Envejecimiento e Investigación del Envejecimiento, Hospital Universitario de Zurich y Universidad de Zurich, Zurich, Suiza

15 Centro sobre Envejecimiento y Movilidad, Universidad de Zurich y Hospital Municipal, Zurich, Suiza

16 División de Enfermedades Óseas, Departamento de Medicina, Hospitales Universitarios de Ginebra y Facultad de Medicina, Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza

17 Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Filadelfia, EE. UU.

18 Programa de Enfermedades Esqueléticas, Instituto Garvan de Investigación Médica, Sydney, NSW, Australia

19 Escuela Clínica de San Vicente, Facultad de Medicina y Salud, Universidad de Nueva Gales del Sur Sídney, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia

20 Facultad de Medicina de Sydney, Universidad de Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia

21 INSERM UMR 1033, Université Claude Bernard-Lyon1, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, Francia

22 MRC Lifecourse Epidemiology Centre, Universidad de Southampton, Southampton, Reino Unido

23 NIHR Centro de Investigación Biomédica de Southampton, Universidad de Southampton y Hospitales Universitarios Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, Reino Unido

<sup>1</sup> Instituto Mary McKillop de Investigación en Salud, Universidad Católica Australiana, Melbourne, Australia

- 24 Unidad de Investigación Biomédica NIHR Oxford, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido
- 25 División de Investigación de Medicina Interna General y Servicios de Salud, Facultad de Medicina David Geffen, Universidad de California, Los Ángeles, CA, EE. UU.
- 26 Centro Coordinador de San Francisco, Instituto de Investigación del Centro Médico California Pacific, San Francisco, CA, EE. UU.
- 27 Instituto Coimbra de Investigaciones Clínicas y Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 28 Departamento de Reumatología, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 29 Laboratorio de Metabolismo Óseo, Centro de Investigación sobre el Envejecimiento de Nutrición Humana del Departamento de Agricultura de EE. UU. Jean Mayer, Universidad de Tufts, Boston, MA, EE. UU.
- 30 Departamento de Medicina Interna, Hospital del Mar y CIBERFES, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España
- 31 Marcus Institute for Aging Research, Hebrew Senior Life, Boston, MA, EE. UU.
- 32 Departamento de Medicina, Centro Médico Beth Israel Deaconess y Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU.
- 33 Petra JM Elders Departamento de Medicina General, Amsterdam UMC, ubicación AMC, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam, Países Bajos
- 34 Centro de Educación Médica y Capacitación Clínica, Facultad de Medicina de la Universidad de Kindai, Osaka, Japón
- 35 Departamento de Farmacia, Universidad de Mujeres Yasuda, Hiroshima, Japón
- 36 Sección de Imágenes Biomédicas, Centro de Competencia Norte de Imágenes Moleculares, Departamento de Radiología y Neurorradiología, Centro Médico Universitario Schleswig-Holstein Kiel, Universidad de Kiel, Kiel, Alemania
- 37 Instituto Maccabitech de Investigación e Innovación, Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv, Israel
- 38 Departamento de Epidemiología y Medicina Preventiva, Facultad de Salud Pública, Facultad de Medicina Sackler, Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel
- 39 Departamento de Medicina, Universidad McGill y Centro de Salud de la Universidad McGill, Montreal, Canadá
- 40 Asociación Islandesa del Corazón, Kopavogur,
- 41 Universidad de Islandia, Reykjavik, Islandia
- 42 Centro MRC para la Salud Reproductiva, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido
- 43 Centro Interdisciplinario de Enfermedades Óseas, Departamento de Huesos y Articulaciones, Hospital Universitario de Lausana (CHUV) & Universidad de Lausana, Lausana, Suiza
- 44 Departamento de Neuromedicina y Ciencias del Movimiento, Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología, Trondheim, Noruega
- 45 Departamento de Reumatología, Hospital St Olavs, Trondheim, Noruega
- 46 Centro de Aberdeen para la Artritis y la Salud Musculoesquelética, Grupo de Epidemiología, Universidad de Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido
- 47 Departamento de Epidemiología y Ciencia de Datos, Instituto de Investigación en Salud Pública de Ámsterdam, Centro Médico de la Universidad VU, Ámsterdam, Países Bajos
- 48 Departamento de Sociología, Universidad VU, Amsterdam, Países Bajos
- 49 Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina de la Universidad de Kindai, Osaka, Japón
- 50 Clínica endocrina, Hospital Elisha, Haifa, Israel
- 51 Instituto Menzies de Investigaciones Médicas, Universidad de Tasmania, Hobart, Australia
- 52 Centro Robert y Arlene Kogod sobre Envejecimiento y División de Endocrinología, Facultad de Medicina de Mayo Clinic, Mayo Clinic, Rochester, MN, EE. UU.
- 53 Programa de investigación traslacional sobre longevidad saludable, Facultad de Medicina Yong Loo Lin, Universidad Nacional de Singapur, Singapur, Singapur
- 54 Instituto de Ciencias Clínicas de Singapur, Agencia de Investigación, Tecnología y Ciencia (A\*STAR), Singapur, Singapur
- 55 Departamento de Medicina Interna, Centro Médico de la Universidad Erasmus, Rotterdam, Países Bajos
- 56 Departamento de Radiología y Medicina Nuclear, Centro Médico de la Universidad Erasmus, Rotterdam, Países Bajos
- 57 IMPACT (Instituto de Traducción Clínica y Salud Física y Mental), Universidad Deakin, Geelong, Victoria, Australia
- 58 Barwon Health, Geelong, Victoria, Australia
- 59 Departamento de Medicina - Western Health, Universidad de Melbourne, St Albans, Victoria, Australia
- 60 Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario de Kuopio, Kuopio, Finlandia
- 61 Unidad de Investigación Musculoesquelética de Kuopio, Universidad del Este de Finlandia, Kuopio, Finlandia
- 62 Departamento de Medicina y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad China de Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong
- 63 Centro Jockey Club para el cuidado y control de la osteoporosis, Facultad de Medicina, Universidad China de Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong
- 64 Centro de Enfermedades Óseas, Hospital Universitario de Lausana, Lausana, Suiza
- 65 Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Lausana, Lausana, Suiza
- 66 Centro de Investigación HUNT, Departamento de Salud Pública y Enfermería, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología, Trondheim, Noruega
- 67 Centro de Investigación de Endocrinología y Metabolismo, Instituto de Ciencias Clínicas de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, Teherán, Irán
- 68 Departamento de Osteoporosis, Hospital Universitario de Berna, Universidad de Berna, Berna, Suiza
- 69 Medicina Geriátrica, Departamento de Medicina Interna y Nutrición Clínica, Instituto de Medicina, Academia Sahlgrenska, Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia

- 70 Medicina geriátrica, Hospital Universitario Sahlgrenska Mölndal, Mölndal, Suecia
- 71 Departamento de Medicina General, UMC de Ámsterdam, ubicación AMC, Instituto de Investigación en Salud Pública de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos
- 72 Facultad de Ciencias del Deporte, UiT Universidad Ártica de Noruega, Tromsø, Noruega
- 73 Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Sueco de Investigación sobre Deportes de Invierno, Universidad del Medio Suecia, Östersund, Suecia
- 74 Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia
- 75 Departamento de Salud Pública y Ciencias del Cuidado, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia
- 76 Instituto Nacional de Investigación en Salud Centro de Investigación Biomédica de Manchester, Fundación NHS de la Universidad de Manchester, Centro Académico de Ciencias de la Salud de Manchester, Manchester, Reino Unido
- 77 Centro de Epidemiología Versus Artritis, Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido
- 78 Departamento de Medicina Interna, División de Endocrinología y Diabetología, Universidad Médica de Graz, Graz, Austria
- 79 Centro de Investigación de Biomarcadores en Medicina, Graz, Austria
- 80 Centro de Osteoporosis Sahlgrenska, Departamento de Medicina Interna y Nutrición Clínica, Instituto de Medicina, Academia Sahlgrenska, Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia
- 81 Departamento de Tratamiento de Drogas, Hospital Universitario Sahlgrenska, Región Västra Götaland, Gotemburgo, Suecia
- 82 Departamento de Medicina, Universidad de Ciencias y Salud de Oregón, Portland, Oregón, EE. UU.
- 83 Departamento de Epidemiología y Medicina Preventiva, Universidad de Monash, Melbourne, Australia
- 84 Université Claude Bernard Lyon 1, U INSERM 1290 RESHAPE, Lyon, Francia
- 85 Laboratorio de Epidemiología y Ciencias de la Población, Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, Baltimore, MD, EE. UU.
- 86 Rehabilitación de Janus, Reykjavik, Islandia
- 87 Subdivisión de Gerontología Traslacional, Instituto Nacional sobre el Programa de Investigación Intramuros sobre Envejecimiento, Baltimore, MD, EE. UU.
- 88 INSERM UMR 1033, Universidad de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, Francia
- 89 Instituto PHARMO para la Investigación de Resultados de Medicamentos, Utrecht, Países Bajos
- 90 Departamento de Higiene y Salud Pública, Facultad de Medicina, Fundación Educativa de la Universidad Médica y Farmacéutica de Osaka, Osaka, Japón
- 91 Unidad de Ensayos de York, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de York, York, Reino Unido
- 92 Centro de Informática en Salud, Facultad de Biología, Medicina y Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido
- 93 Unidad de Apoyo a la Estadística, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España
- 94 Unidad de Epidemiología del MRC, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido
- 95 Departamento de Epidemiología, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE. UU.
- 96 Departamento de Medicina Preventiva para Trastornos de los Órganos Locomotores, Hospital de la Universidad de Tokio, Tokio, Japón
- 97 Centro de Salud Can Gibert del Plà, Instituto Catalán de la Salud, Girona, España
- 98 Departamento de Ciencias Médicas, Universidad de Girona, Girona, España
- 99 GROIMAP/GROICAP (grupos de investigación), Unitat de Suport a la Recerca Girona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Girona, España
- 100 Departamento de Medicina, Universidad de Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá