







**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA**

**VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO DE FRACTURA  
OSTEOPORÓTICA FRAX® EN MUJERES  
POSTMENOPAÚSICAS Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS**

**JOSÉ LUIS GONZÁLEZ FERNÁNDEZ**

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria, realizada bajo la dirección de los Profesores José Luis Hernández Hernández y José Manuel Olmos Martínez**

**Santander, 2015**



**D. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**, PROFESOR ASOCIADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA y **D. JOSÉ MANUEL OLMOS MARTÍNEZ**, PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como directores de la tesis doctoral:

“VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA FRAX<sup>®</sup> EN MUJERES POSTMENOPAÚSICAS Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS”

CERTIFICAN:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **D. José Luis González Fernández** bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

**D. José Luis Hernández Hdez**

**D. José Manuel Olmos Martínez**

Santander, 1 de Octubre de 2015



## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo es fruto, no sólo de mi esfuerzo personal, sino del desinteresado de otras personas. Por este motivo, no quiero dejar pasar la ocasión para mostrar mi más profundo agradecimiento a todas ellas.

En primer lugar a mis directores de tesis, por haberme propuesto este desafío, por su esfuerzo desinteresado y por haber sido mis compañeros de ruta en el mismo. Gracias José Luis por tu dedicación, tus consejos y tu amistad. Eres un referente no sólo profesional sino también humano para mí. Sin dudarlo, en ambos aspectos, has puesto el listón muy alto. Gracias a ti también José Manuel, por tu paciencia conmigo, por tu inconformismo y por el privilegio de realizar esta tesis con una referencia nacional en enfermedades metabólicas óseas.

En segundo lugar, a mi familia. A los que están y a los que se fueron. Gracias a mi madre por darme una educación, por transmitirme unos valores, por tantas horas de consejos, por su amor incondicional a mi... en definitiva, por dedicar su vida a encauzar la mía. Gracias a mi mujer, por aguantar mis frustraciones durante la realización de este trabajo, por ser mi compañera de viaje y la coautora de "mi mejor obra". Gracias a mi hijo Gabriel, la alegría de la casa y el mayor estímulo de mi vida. Y gracias a mi abuela materna Soledad que, aunque ya no está sé que siempre me acompaña y allá arriba me ilumina cada día. Un ejemplo de superación, de ternura, de comprensión y de lucha. Por todos vosotros, me considero un afortunado.

A todos mis amigos, que sé que se alegran de mis éxitos y me acompañan en mis fracasos.

Finalmente, no quisiera olvidarme de los profesionales del área de Camargo ni de los pacientes. Sin el esfuerzo en la recogida de datos de los primeros y la colaboración altruista de los segundos, la culminación de esta tesis doctoral no hubiera sido posible.



*Para mi familia, la razón de mi existir.*

*En memoria de mi abuela Sole.*

*“El que estudia medicina sin libros navega en un mar desconocido  
pero el que estudia la medicina sin pacientes no va a la mar en  
absoluto”.*

*William Osler (1849-1919)*



## ÍNDICE

<b>Lista de figuras.....</b>	<b>9-11</b>
<b>Lista de tablas.....</b>	<b>13-14</b>
<b>Lista de símbolos y abreviaturas.....</b>	<b>16-19</b>

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21-82</b>
I.1    Concepto de la enfermedad	23
I.2    Remodelación ósea	25
I.2.1  Alteraciones de la remodelación ósea en osteoporosis	36
I.2.2  Calidad ósea	39
I.3    Epidemiología de la osteoporosis	41
I.3.1  Epidemiología de la osteoporosis en España y Cantabria	45
I.4    Etiología de la osteoporosis	49
I.5    Factores de riesgo	51
I.5.1  Edad y sexo	53
I.5.2  Factores genéticos	54
I.5.3  Menopausia	56
I.5.4  Hipogonadismo	58
I.5.5  Variables antropométricas	58
I.5.6  Tabaco	59
I.5.7  Alcohol	60

I.5.8	Glucocorticoides y otros fármacos	60
I.5.9	Ingesta de calcio y vitamina D	64
I.5.10	Actividad física	68
I.6	Predicción del riesgo de fractura osteoporótica	69
I.7	Escala de predicción de riesgo FRAX	72
I.7.1	Diseño de la escala FRAX	76
I.7.2	Ventajas de su utilización	78
I.7.3	Desventajas de su utilización	80
<b>II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO</b>		<b>84-88</b>
II.1	Justificación del estudio	86
II.2	Hipótesis del estudio	88
<b>III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>		<b>90-93</b>
III.1	Objetivo principal	92
III.2	Objetivos secundarios	92
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>		<b>95-128</b>
IV.1	Diseño general del estudio	97
IV.2	Estudio transversal	97
IV.2.1	Sujetos del estudio	97
IV.2.2	Ámbito del estudio	100
IV.2.3	Variables estudiadas	101
IV.2.3.1	Variables demográficas	103
IV.2.3.2	Variables clínicas	104
IV.2.3.3	Variables antropométricas	108
IV.2.4	Cálculo y evaluación de la escala FRAX	110
IV.2.5	Estudios de laboratorio	112
IV.2.5.1	Determinaciones analíticas habituales	112

IV.2.5.2	Determinaciones analíticas específicas	113
IV.2.6	Valoración de la Densidad Mineral Ósea (DMO)	119
IV.2.6.1	Densitometría ósea (DXA)	119
IV.2.6.2	Estudio ultrasonográfico	119
IV.2.7	Identificación de fracturas vertebrales y no vertebrales	120
IV.2.7.1	Variables del estudio	120
IV.3	Estudio longitudinal	123
IV.3.1	Sujetos del estudio y recogida de datos	123
IV.3.2	Definición de nueva fractura vertebral	124
IV.3.2.1	Criterios para establecer diagnóstico de nueva fractura vertebral	125
IV.3.3	Fracturas no vertebrales	126
IV.3.4	Análisis estadístico	127

**V. RESULTADOS** **130-195**

V.1	Aspectos generales de la población estudiada	132
V.2	Factores de riesgo de osteoporosis y caídas	134
V.3	Parámetros generales de laboratorio y metabolismo óseo	135
V.3.1	Parámetros generales de laboratorio	135
V.3.2	Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo	136
V.4	Parámetros densitométricos (DXA)	137
V.5	Descripción de comorbilidades de la población	140
V.6	Medicación en el momento de la entrada en el estudio	142
V.7	Prevalencia de fracturas por fragilidad	143
V.7.1	Fracturas no vertebrales prevalentes	143
V.7.2	Fracturas vertebrales prevalentes	145
V.8	Prevalencia de factores de riesgo incluidos en la escala FRAX	147
V.9	Riesgo basal de fractura en la cohorte Camargo (FRAX)	149
V.9.1	Riesgo basal de fractura osteoporótica principal y de	

	cadera mediante el modelo FRAX español y británico	149
V.9.2	Riesgo basal de fractura principal y de cadera mediante el modelo FRAX español y británico estratificado por sexo	150
	V.9.2.1 Varones	150
	V.9.2.2 Mujeres	151
V.10	Correlación entre el FRAX español y británico	152
	V.10.1 Correlación del FRAX español y británico en varones	158
	V.10.2 Correlación del FRAX español y británico en mujeres	159
V.11	Correlación entre el FRAX español y británico y los parámetros densitométricos y ultrasonográficos	160
	V.11.1 Correlación entre el FRAX español y británico con la DMO de columna lumbar y cadera total y parámetros ultrasonográficos en varones	161
	V.11.2 Correlación entre el FRAX español y británico con la DMO de columna lumbar y cadera total y parámetros ultrasonográficos en mujeres	162
V.12	Correlación entre el FRAX español y británico con las hormonas calciotropas y los marcadores de remodelación ósea	163
	V.12.1 Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de 25-OH-D, PTHi y marcadores de remodelación en varones	164
	V.12.2 Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de 25-OH-D, PTHi y marcadores de remodelación en mujeres	165
V.13	Fracturas incidentes	166
V.14	Valoración de la capacidad predictiva y discriminativa del FRAX	169
	V.14.1 Capacidad predictiva de la escala FRAX	169
	V.14.2 Capacidad discriminativa de la escala FRAX	171
	V.14.2.1 Curvas ROC y AUC para el cálculo de FOP mediante el FRAX español sin densitometría para la población general, hombres y mujeres	172

V.14.2.2	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FOP mediante el FRAX español con densitometría para la población general, hombres y mujeres	174
V.14.2.3	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FOP mediante el FRAX español sin densitometría para la población general, hombres y mujeres	176
V.14.2.4	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FOP mediante el FRAX español con densitometría para la población general, hombres y mujeres	178
V.14.2.5	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FC mediante FRAX español sin densitometría para la población general, hombres y mujeres	180
V.14.2.6	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FC mediante FRAX español con densitometría para la población general, hombres y mujeres	182
V.14.2.7	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FC mediante FRAX británico sin densitometría para la población general, hombres y mujeres	184
V.14.2.8	Curvas ROC y AUC para el cálculo de FC mediante FRAX británico con densitometría para la población general, hombres y mujeres	186
V.15	Valor discriminante de la DMO de columna lumbar y caídas	188
V.16	Probabilidad acumulada de fractura	189
V.17	Distribución de las fracturas incidentes (%) estimadas por el modelo FRAX español y británico por deciles de categorías de riesgo	191
V.18	Distribución del número de fracturas incidentes observadas y esperadas de acuerdo con el FRAX español por deciles de categorías de riesgo	193

**VI. DISCUSIÓN****197-241**

VI.1	Riesgo basal de fractura osteoporótica principal y de cadera en las personas incluidas en la cohorte Camargo	203
VI.1.1	Riesgo de fractura en mujeres utilizando el modelo español sin DMO	204
VI.1.2	Riesgo de fractura en varones utilizando el modelo español sin DMO	207
VI.2	Diferencias entre el modelo FRAX español y británico	210
VI.3	Diferencias en el riesgo de fractura al utilizar el FRAX con o sin DXA	213
VI.4	Factores de riesgo de fractura no incluidos en el FRAX	215
VI.4.1	Sedentarismo	216
VI.4.2	Caídas	217
VI.4.3	Ingesta de calcio y vitamina D	221
VI.4.4	Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado	222
VI.4.5	DMO en columna lumbar	226
VI.4.6	Técnicas ultrasonográficas (QUS)	227
VI.5	Incidencia de fracturas osteoporóticas en la cohorte Camargo	228
VI.6	Capacidad discriminativa y predictiva de la herramienta FRAX en la cohorte Camargo	231
VI.6.1	Capacidad predictiva	231
VI.6.1.1	FRAX español	231
VI.6.1.2	FRAX británico	234
VI.6.2	Capacidad discriminativa	235
VI.6.2.1	FRAX español	235
VI.6.2.2	FRAX británico	237
VI.7	Capacidad discriminante al añadir DMO-CL y caídas	238
VI.8	Probabilidad y distribución de las fracturas observadas y esperadas según FRAX y estratificadas por deciles de riesgo	239

<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>243-247</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>249-267</b>
<b>IX. ANEXOS</b>	<b>269-273</b>
IX.1 Consentimiento informado	271
IX.2 Base de datos del estudio	272



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Distribución de la DMO entre mujeres sanas de 30 a 40 años de edad	24
<b>Figura 2:</b> El ciclo de remodelación ósea	26
<b>Figura 3:</b> Sistema RANK-RANKL-OPG y su papel regulador en la interacción osteoblasto-osteoclasto	28
<b>Figura 4:</b> Vía Wnt	30
<b>Figura 5:</b> Diagrama esquemático de las interacciones entre células óseas	31
<b>Figura 6:</b> Modulación de la remodelación ósea por los osteocitos	32
<b>Figura 7:</b> Evolución de la masa ósea con la edad	36
<b>Figura 8:</b> Tasas de fractura de cadera en varones y mujeres en los diferentes países del mundo categorizados por el riesgo de padecerla	44
<b>Figura 9:</b> Prevalencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes	44
<b>Figura 10:</b> Prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres y hombres (estudio EVOS)	47
<b>Figura 11:</b> Herramienta FRAX online para el cálculo de riesgo de fractura osteoporótica en función de los factores de riesgo	75
<b>Figura 12:</b> Pacientes participantes en el estudio transversal	99
<b>Figura 13:</b> Situación de Camargo dentro de la C.A. de Cantabria	101
<b>Figura 14:</b> Esquema general de estudio de la población estudiada	102
<b>Figura 15:</b> Cantidad (mg) de calcio en los productos lácteos	105
<b>Figura 16:</b> Esquema del test occipucio-pared y del test pelvis-costilla	109
<b>Figura 17:</b> Elecsys 2010	113
<b>Figura 18:</b> Fundamento del método de electroquimioluminiscencia	114
<b>Figura 19:</b> Esquema de la técnica utilizada para valorar las concentraciones de 25(OH)-D (proporcionado por Roche diagnostic)	117
<b>Figura 20:</b> Clasificación de Genant para el grado de fractura vertebral	124
<b>Figura 21:</b> Sujetos incluidos en el presente estudio	132
<b>Figura 22:</b> Localización de las fracturas prevalentes	146
<b>Figura 23:</b> Correlación entre el FRAX español y británico sin densitometría para el cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global	154
<b>Figura 24:</b> Correlación entre el FRAX español y británico sin densitometría para el cálculo de fractura de cadera	154
<b>Figura 25:</b> Correlación entre el FRAX español y británico con densitometría para el cálculo de fractura osteoporótica global	155
<b>Figura 26:</b> Correlación entre el FRAX español y británico con densitometría para el cálculo de fractura de cadera	155
<b>Figura 27:</b> Correlación entre el FRAX español sin densitometría para el cálculo de fractura osteoporótica global y de cadera	156
<b>Figura 28:</b> Correlación entre el FRAX español con densitometría para el cálculo	156

de fractura osteoporótica global y de cadera	
<b>Figura 29:</b> Correlación entre el FRAX británico sin densitometría para el cálculo de fractura osteoporótica global y de cadera	157
<b>Figura 30:</b> Correlación entre el FRAX británico con densitometría para el cálculo de fractura osteoporótica global y de cadera	157
<b>Figura 31:</b> Fracturas globales incidentes	167
<b>Figura 32:</b> Fracturas incidentes de cadera	167
<b>Figura 33:</b> Población general (FOP; FRAX español sin DXA)	172
<b>Figura 34:</b> Varones (FOP; FRAX español sin DXA)	172
<b>Figura 35:</b> Mujeres (FOP; FRAX español sin DXA)	173
<b>Figura 36:</b> Población general (FOP; FRAX español con DXA)	174
<b>Figura 37:</b> Varones (FOP; FRAX español con DXA)	174
<b>Figura 38:</b> Mujeres (FOP; FRAX español con DXA)	175
<b>Figura 39:</b> Población general (FOP; FRAX británico sin DXA)	176
<b>Figura 40:</b> Varones (FOP; FRAX británico sin DXA)	176
<b>Figura 41:</b> Mujeres (FOP; FRAX británico sin DXA)	177
<b>Figura 42:</b> Población general (FOP; FRAX británico con DXA)	178
<b>Figura 43:</b> Varones (FOP; FRAX británico con DXA)	178
<b>Figura 44:</b> Mujeres (FOP; FRAX británico con DXA)	179
<b>Figura 45:</b> Población general (FC; FRAX español sin DXA)	180
<b>Figura 46:</b> Varones (FC; FRAX español sin DXA)	180
<b>Figura 47:</b> Mujeres (FC; FRAX español sin DXA)	181
<b>Figura 48:</b> Población general (FC; FRAX español con DXA)	182
<b>Figura 49:</b> Varones (FC; FRAX español con DXA)	182
<b>Figura 50:</b> Mujeres (FC; FRAX español con DXA)	183
<b>Figura 51:</b> Población general (FC; FRAX británico sin DXA)	184
<b>Figura 52:</b> Varones (FC; FRAX británico sin DXA)	184
<b>Figura 53:</b> Mujeres (FC; FRAX británico sin DXA)	185
<b>Figura 54:</b> Población general (FC; FRAX británico con DXA)	186
<b>Figura 55:</b> Varones (FC; FRAX británico con DXA)	186
<b>Figura 56:</b> Mujeres (FC; FRAX británico con DXA)	187
<b>Figura 57:</b> Probabilidad acumulada de fracturas en la población global	189
<b>Figura 58:</b> Probabilidad acumulada de fracturas: varones (azul) y mujeres (rojo)	190
<b>Figura 59:</b> Probabilidad de FOP mediante FRAX (español y británico) estratificada por deciles de riesgo	191
<b>Figura 60:</b> Probabilidad de FC mediante FRAX (español y británico) estratificada por deciles de riesgo	192
<b>Figura 61:</b> Número de FOP observadas y estimadas por deciles de riesgo (FRAX español sin DXA)	193

<b>Figura 62:</b> Número de FOP observadas y estimadas por deciles de riesgo (FRAX español con DXA)	194
<b>Figura 63:</b> Número de FC observadas y estimadas por deciles de riesgo (FRAX esp sin DXA)	194
<b>Figura 64:</b> Número de FC observadas y estimadas por deciles de riesgo (FRAX español con DXA)	195



## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Clasificación etiológica de la osteoporosis	50
<b>Tabla 2:</b> Factores de riesgo asociados a osteoporosis	52
<b>Tabla 3:</b> Índices y algoritmos de predicción de riesgo de fractura osteoporótica	70
<b>Tabla 4:</b> Características generales de las personas incluidas en el estudio	133
<b>Tabla 5:</b> Prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis y caídas	134
<b>Tabla 6:</b> Parámetros generales de laboratorio en los participantes al estudio	135
<b>Tabla 7:</b> Parámetros de metabolismo óseo	136
<b>Tabla 8:</b> Parámetros densitométricos	137
<b>Tabla 9:</b> Distribución de los participantes en el estudio en función de los valores de la DMO	138
<b>Tabla 10:</b> Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal en cualquiera de las tres localizaciones habituales: columna lumbar, cuello femoral y cadera total	139
<b>Tabla 11:</b> Comorbilidades de las personas incluidas en el estudio	140
<b>Tabla 12:</b> Fármacos registrados en la visita basal	142
<b>Tabla 13:</b> Prevalencia de fracturas no vertebrales en los participantes en el estudio	144
<b>Tabla 14:</b> Fracturas no vertebrales prevalentes en los participantes en el estudio	144
<b>Tabla 15:</b> Fracturas vertebrales prevalentes y su clasificación por el método semicuantitativo de Genant	145
<b>Tabla 16:</b> Factores de riesgo de la escala FRAX en la población a estudio	147
<b>Tabla 17:</b> Riesgo basal de fractura principal y de cadera con el modelo FRAX español y británico en el total de la población estudiada	150
<b>Tabla 18:</b> Riesgo basal de fractura principal y de cadera con el modelo FRAX español y británico en varones	151
<b>Tabla 19:</b> Riesgo basal de fractura principal y de cadera con el modelo FRAX español y británico en mujeres	152
<b>Tabla 20:</b> Correlación entre el FRAX español y británico ( <i>r</i> de Pearson)	153
<b>Tabla 21:</b> Correlación entre el FRAX español y británico en los varones	158
<b>Tabla 22:</b> Correlación entre el FRAX español y británico en las mujeres	159
<b>Tabla 23:</b> Correlación entre el FRAX y los parámetros densitométricos y QUS	160
<b>Tabla 24:</b> Correlación entre el FRAX, DMO y QUS en los varones	161
<b>Tabla 25:</b> Correlación entre el FRAX, DMO y QUS en las mujeres	162
<b>Tabla 26:</b> Correlación entre FRAX y niveles de vitamina D, PTHi, y marcadores de remodelación en los sujetos incluidos en el estudio	163
<b>Tabla 27:</b> Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de vitamina D, PTHi y marcadores de remodelación en los varones	164
<b>Tabla 28:</b> Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de	165

vitamina D, PTHi y marcadores de remodelación en las mujeres	
<b>Tabla 29:</b> Fracturas incidentes registradas en la cohorte Camargo	166
<b>Tabla 30:</b> Incidencia de fracturas en los participantes en el estudio	168
<b>Tabla 31:</b> Fracturas principales y de cadera esperadas para cada modalidad del FRAX	169
<b>Tabla 32:</b> Capacidad predictiva de la escala FRAX española y británica (fracturas observadas/fracturas esperadas)	170
<b>Tabla 33:</b> Área bajo la curva ROC añadiendo DMO (CL) y/o caídas	188
<b>Tabla 34:</b> Características basales de las mujeres de las distintas cohortes españolas y riesgo de fractura osteoporótica principal (FOP) y de cadera (FC) aplicando la herramienta FRAX sin DMO	205
<b>Tabla 35:</b> Características basales de los varones de los distintos estudios españoles y riesgo de fractura osteoporótica principal (FOP) y de cadera (FC) aplicando la herramienta FRAX sin DMO	209



## **ABREVIATURAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	<i>1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol</i>
25(OH)D	<i>25-hidroxivitamina D o calcidiol</i>
ACVA	<i>Accidente cerebrovascular agudo</i>
ADN	<i>Ácido desoxirribonucleíco</i>
ARN	<i>Ácido ribonucleíco</i>
ATP	<i>Adenosin trifosfato</i>
AUC	<i>Área bajo la curva</i>
BMP	<i>Proteína morfogenética del hueso</i>
BRU	<i>Unidad de remodelación ósea</i>
BUA	<i>Atenuación ultrasónica de banda ancha</i>
β-CTX	<i>Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1</i>
CANAL	<i>Estudio Canarias-Alicante</i>
CF	<i>Cuello femoral</i>
CIUO	<i>Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones</i>
CL	<i>Columna lumbar</i>
CNTF	<i>Factor neurotrófico ciliar</i>
CT	<i>Cadera total</i>
CTX	<i>Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1</i>
CV	<i>Coefficiente de variación</i>
dB/MHZ	<i>Decibelios/megahertzios</i>
DBP	<i>Proteína transportadora de la vitamina D</i>
DE	<i>Desviación estandar</i>
DHEA	<i>Dehidroepiandrosterona</i>

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
DHEA-S	<i>Dehidroepiandrosterona sulfato</i>
DKK1	<i>Dickkopf related protein 1</i>
DMO	<i>Densidad mineral ósea</i>
DXA	<i>Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía</i>
ECLIA	<i>Electroquimioluminiscencia</i>
ECOSAP	<i>Ecografía ósea en Atención Primaria</i>
EPOC	<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>
EPOS	<i>European Prospective Osteoporosis Study</i>
EVOS	<i>European Vertebral Osteoporosis Study</i>
FC	<i>Fractura de cadera</i>
FOP	<i>Fractura osteoporótica principal</i>
FRAMO	<i>Fracture and mortality index</i>
FRAX	<i>Fracture risk assessment tool</i>
FRIDEX	<i>Fractures risk factors and bone densitometry type central dual x-ray</i>
FRISK	<i>Fracture risk score</i>
FRODOS	<i>Fracturas Osteoporóticas de Osona</i>
GAP	<i>Gerencia de Atención Primaria</i>
GC	<i>Glucocorticoides</i>
GH	<i>Hormona del crecimiento</i>
GSK3	<i>Glucógeno sintasa quinasa 3</i>
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
g/cm <sup>2</sup>	<i>Gramos/centímetro cuadrado</i>
HDL-c	<i>Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad</i>
IBP	<i>Inhibidor de la bomba de protones</i>
IGF-1	<i>Factor de crecimiento insulínico tipo 1</i>

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
Il-1	<i>Interleuquina-1</i>
Il-3	<i>Interleuquina-3</i>
Il-6	<i>Interleuquina-6</i>
IMC	<i>Indice de masa corporal</i>
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
ISRS	<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>
Km <sup>2</sup>	<i>Kilómetro cuadrado</i>
LDL-c	<i>Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad</i>
LRP5	<i>Receptor de la lipoproteína 5</i>
m/s	<i>Metros/segundo</i>
mg/dl	<i>Milígramo/decilitro</i>
m <sup>2</sup>	<i>Metros al cuadrado</i>
MAPK	<i>Proteína quinasa activada por mitógenos</i>
NCAM	<i>Moléculas de adhesión de células nerviosas</i>
NFAT	<i>Factor nuclear de células T activadas</i>
NHANES-III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey-III</i>
ng/ml	<i>Nanogramos/mililitro</i>
NO	<i>Óxido nítrico</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
OP	<i>Osteoporosis</i>
OPG	<i>Osteoprotegerina</i>
pg/ml	<i>Picogramos/mililitro</i>
PG	<i>Prostaglandina</i>
PICP	<i>Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1</i>
PINP	<i>Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1</i>

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
PTH	<i>Hormona paratiroidea o parathormona</i>
PTHi	<i>Parathormona intacta</i>
PTH rp	<i>Proteína relacionada con la parathormona</i>
Q-CT	<i>Tomografía computarizada cuantitativa</i>
QUI	<i>Índice cuantitativo ultrasónico</i>
QUS	<i>Densitometría ultrasónica cuantitativa</i>
RANK	<i>Receptor activador del factor nuclear <math>\kappa B</math></i>
RANKL	<i>Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta</i>
ROS	<i>Reactivos derivados del oxígeno</i>
RR	<i>Riesgo relativo</i>
SFRP1	<i>Secreted Frizzled-related Protein 1</i>
SOF	<i>Estudio de fracturas osteoporóticas</i>
SOS	<i>Velocidad de transmisión del sonido</i>
TGF- $\beta$	<i>Factor de crecimiento transformante beta</i>
THS	<i>Terapia hormonal sustitutiva</i>
TNF	<i>Factor de necrosis tumoral</i>
UI	<i>Unidades internacionales</i>
WHI	<i>Women's Health Initiative algorithm</i>



# **I. INTRODUCCIÓN**



## **I.1 Concepto de la enfermedad**

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso, lo que da lugar a una menor resistencia ósea con el consiguiente aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de fracturas <sup>(1)</sup>. Por tanto, los elementos esenciales son, la baja masa ósea y la alteración de la microarquitectura, y distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades esqueléticas. Con posterioridad a esta definición, se ha introducido un nuevo concepto, el de la calidad ósea, que engloba los aspectos relacionados con la estructura y las características del tejido óseo (“propiedades intrínsecas del material óseo”) <sup>(2)</sup>. Se puede valorar, por tanto, desde un punto de vista cuantitativo, mediante medidas no invasivas de la densidad mineral ósea (DMO), como la absorciometría radiológica de doble nivel de energía (DXA). Sin embargo, no se dispone actualmente de un método preciso que mida la calidad ósea, y los existentes, como la tomografía computarizada cuantitativa (Q-CT), los estudios de nanoindentación ósea o la biopsia virtual se emplean solamente en investigación <sup>(3)</sup>.

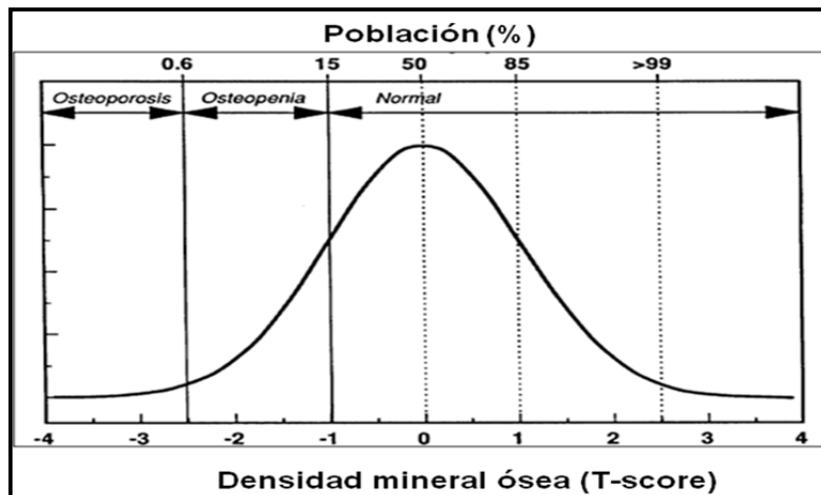
La DMO explica entre el 75% y el 85% de la variación de la resistencia final del tejido óseo y se correlaciona estrechamente con la capacidad de carga del esqueleto, determinada de forma experimental. Así, en la práctica diaria, la enfermedad suele definirse por determinados valores de DMO y también por la presencia de fracturas por fragilidad (fundamentalmente en columna, cadera o muñeca), que constituyen su principal complicación clínica. Para cualquier valor de masa ósea, el riesgo de fractura aumenta con la edad, en especial en el anciano, por razones no del todo conocidas, aunque entre ellas se encuentran

- Introducción -

una mayor predisposición a las caídas y una pérdida de la habilidad para disminuir la fuerza de los impactos <sup>(4,5)</sup>.

En 1994 un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso unos criterios diagnósticos basados en la en la determinación de la DMO. Las mujeres postmenopáusicas de raza blanca con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en 2,5 o más desviaciones estándar (DE) ( $T \leq -2,5$  DE) se diagnostican de *osteoporosis*, reservando el término de *osteoporosis establecida* o grave para aquellas situaciones en que también haya fracturas por fragilidad. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y -2,5 DE se habla de osteopenia o baja masa ósea <sup>(1)</sup>. En la **figura 1**, se representa un ejemplo de la distribución de la DMO en mujeres sanas de 30 a 40 años de edad <sup>(6)</sup>.

**Figura 1:** Distribución de la DMO en mujeres sanas de entre 30 y 40 años de edad <sup>(6)</sup>.



## **I.2 Remodelación ósea**

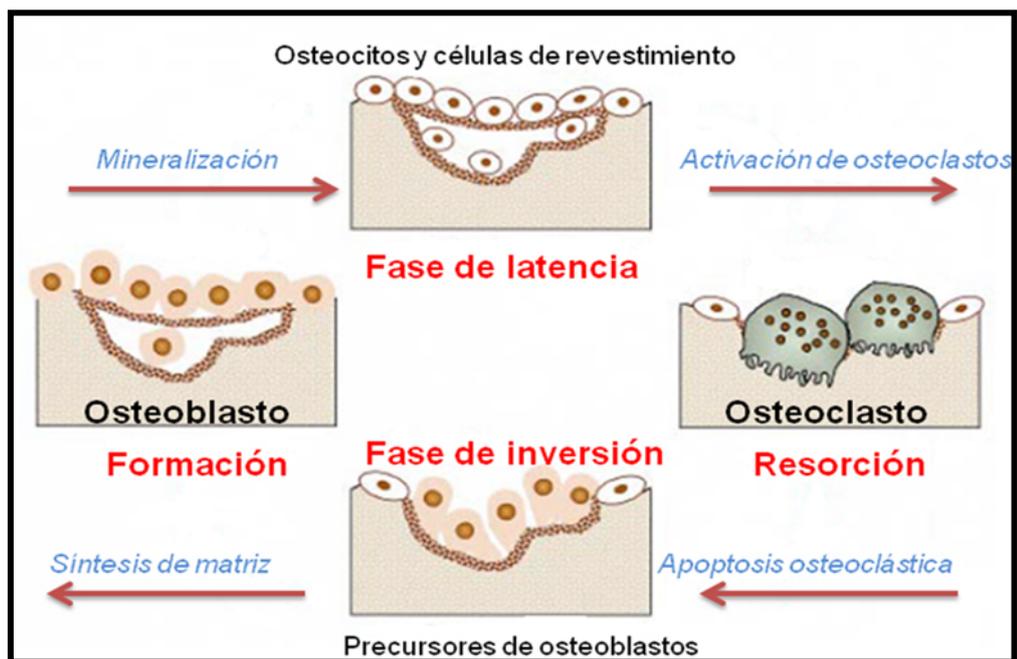
Durante el periodo de crecimiento, el esqueleto experimenta una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y longitud de los huesos (“modelación ósea”) <sup>(7)</sup>. Además, una vez acabado el desarrollo, el esqueleto no permanece inerte, sino que se sigue renovando, aunque sin cambiar apreciablemente su forma ni tamaño. A este proceso continuo de renovación se le conoce con el nombre de remodelación ósea, y se lleva a cabo mediante la destrucción por los osteoclastos de pequeñas unidades microscópicas de tejido, dispersas por el esqueleto, que son posteriormente sustituidas por tejido nuevo formado por los osteoblastos. Las referidas unidades se conocen con el nombre de unidades de remodelación ósea (BRU, *bone remodeling units*), y están integradas por osteoclastos, osteoblastos, junto con las células derivadas de éstos (osteocitos) y otras células accesorias de significado incierto.

El proceso se inicia cuando, por mecanismos mal conocidos, los precursores de los osteoclastos son atraídos a un lugar determinado del hueso (fase de activación), se transforman en osteoclastos maduros, y comienzan a resorber hueso (fase de resorción). En el esqueleto cortical, los osteoclastos se desplazan longitudinalmente a lo largo del hueso labrando una cavidad que tiene forma de túnel (cono de apertura), mientras que en el hueso trabecular la zona resorbida no es tuneliforme sino que tiene un aspecto de surco sinuoso que al corte ofrece una imagen lacunar (laguna de Howship). Tras un periodo

de aparente inactividad (fase de inversión), van llegando a esta zona los precursores osteoblásticos que proliferan y se diferencian a osteoblastos.

Inicialmente los osteoblastos sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea (osteóide) que se mineraliza unos 15 días después (fase de formación). En el seno de este tejido óseo renovado van quedando enterrados los osteoblastos, que se transforman así en osteocitos. Las fases de resorción y de inversión duran unas dos semanas cada una, mientras que la fase de formación es más lenta y dura unos tres meses. Al finalizar el proceso de remodelación, los osteoblastos que se encuentran en las superficies óseas se transforman en células de revestimiento, que tapizan dichas superficies y las separan del medio interno (fase de reposo)<sup>(8)</sup>.

**Figura 2:** El ciclo de la remodelación ósea<sup>(7,8)</sup>.



Este proceso de remodelación está regulado por una serie de factores que estimulan o inhiben a las células óseas, los cuales solo se conocen de modo parcial, y pueden englobarse en dos apartados: factores locales y factores sistémicos<sup>(8)</sup>.

1.- Factores locales: son sintetizados por diferentes tipos celulares presentes en el microambiente óseo como los linfocitos, los macrófagos, las células endoteliales, e incluso las propias células mesenquimales (de las que derivan los osteoblastos y los osteocitos). Por otra parte, pueden ser capaces de actuar tanto sobre el osteoclasto como sobre el osteoblasto, en general en sentido opuesto (si inhiben uno, estimulan el otro), y por lo tanto dan lugar a un mismo resultado final (bien aumentando o bien disminuyendo la masa ósea). Suelen ser citocinas y factores de crecimiento. Unos determinan una disminución de la masa ósea, como es el caso de las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6), y otros su aumento, como la IL-4, los IGFs, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el TGF- $\beta$  y la PTHrP, entre otros.

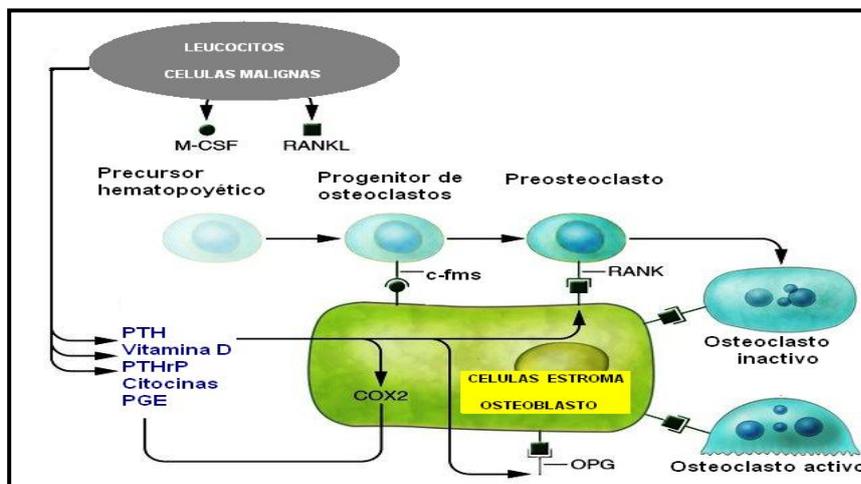
La mayoría de estos factores actúan modulando la acción del denominado sistema RANK/RANKL/OPG. Es sabido que en la formación de los osteoclastos intervienen células inmaduras de estirpe osteoblástica así como los osteocitos, las cuales poseen en su membrana una proteína (RANKL, o ligando del RANK) capaz de unirse a un receptor de la familia del TNF (RANK, receptor activador del factor nuclear kappa-B –NF $\kappa$ B-) presente en los preosteoclastos y osteoclastos. Dicha unión determina la puesta en marcha, en

- Introducción -

estas células, de fenómenos de diferenciación y de activación, así como de inhibición de la apoptosis.

Por otra parte, las mismas células inmaduras de estirpe osteoblástica que expresan en su superficie el RANKL, producen y segregan una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), con afinidad por éste. La unión de la OPG al RANKL impide el acceso del mismo al RANK, y por tanto la activación y diferenciación osteoclástica. También se ha comprobado que los genes que codifican la OPG y el RANKL tienen en común el poseer lugares de unión para un factor de transcripción denominado Runx2 que desempeña un papel esencial en la diferenciación y activación de los osteoblastos, lo que podría explicar el acoplamiento entre las células que intervienen en la resorción y la formación del tejido óseo <sup>(8,9)</sup>. En la **figura 3**, se representa el esquema del funcionamiento del sistema RANK-RANKL-OPG.

**Figura 3:** Sistema RANK-RANKL-OPG y su papel regulador en la interacción osteoblasto-osteoclasto <sup>(10)</sup>.



## - Introducción -

La principal vía de señalización, aunque no la única, implicada en la acción osteoformadora del osteoblasto, se considera que es el sistema Wnt- $\beta$ -catenina. Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor, receptor de la lipoproteína 5 (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, disminuye la actividad fosforilativa de la GSK3 (enzima que actúa fosforilando a la  $\beta$ -catenina) lo que reduce la degradación de la  $\beta$ -catenina por el proteosoma. La  $\beta$ -catenina hipofosforilada se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde regula la expresión genética a través de la activación de diversos factores de transcripción que estimulan los genes implicados en la formación ósea.

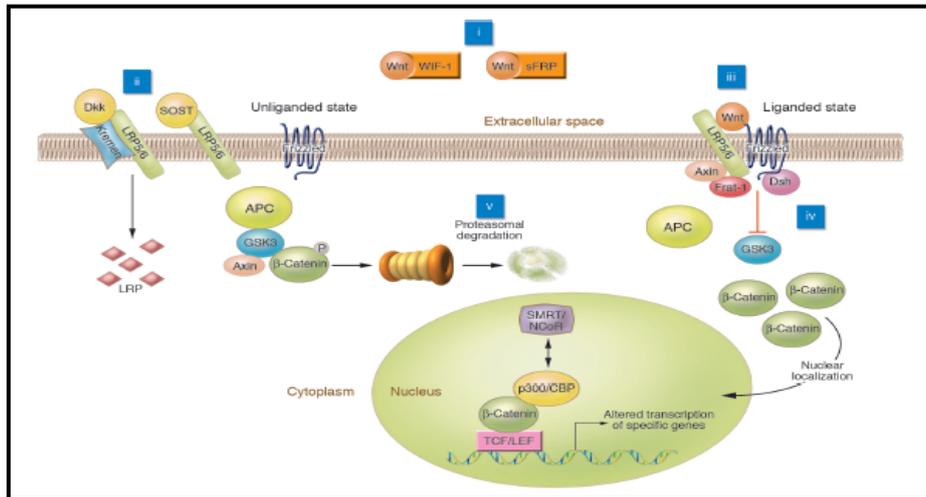
Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las BMPs. Existen también otras proteínas como la esclerostina, sintetizada por los osteocitos, que pueden bloquear la señalización mediada por el Wnt y la BMPs <sup>(11)</sup>. En la **figura 4** se representa un esquema de la vía Wnt <sup>(12)</sup>.

La vía Wnt- $\beta$ -catenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la  $\beta$ -catenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG, balanceándolo a favor de la segunda <sup>(13)</sup>. Cabe decir que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce osteoclastogénesis. Se ha

- Introducción -

sugerido que el ligando del LRP5 decide cuál de las dos funciones debe predominar<sup>(8)</sup>.

**Figura 4:** *Vía Wnt*<sup>(12)</sup>.

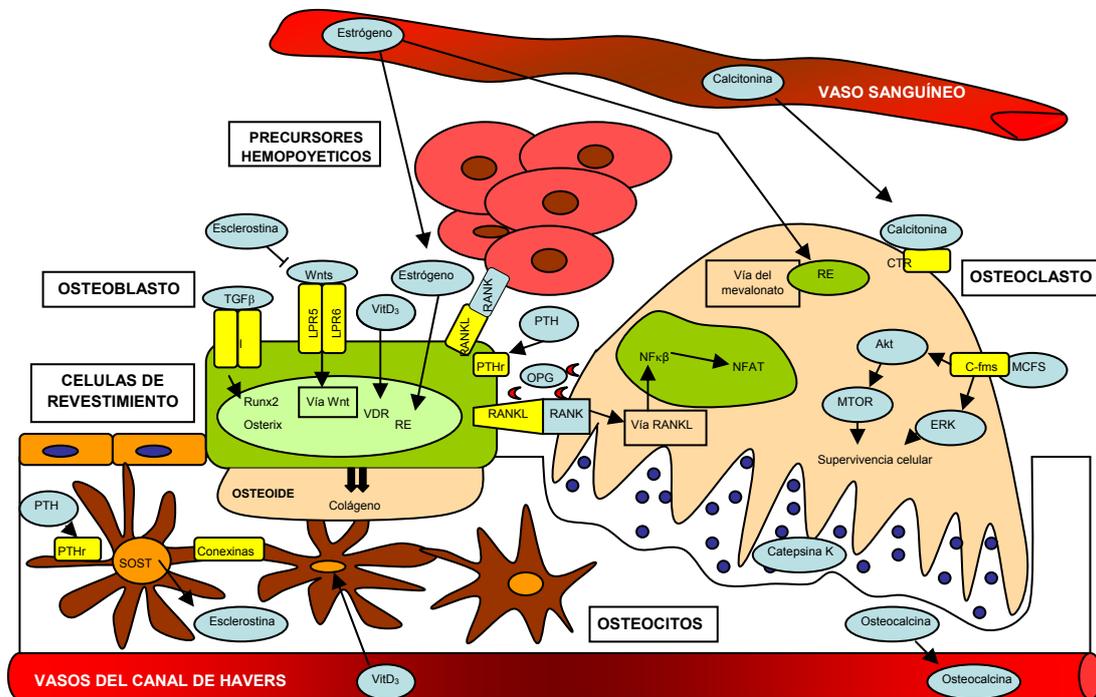


Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse las inhibitoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt-βcatenina, como la SFRP-1 (*Secreted Frizzled-Related Protein 1*), el Dickkopf 1 (DKK1) o la ya mencionada esclerostina, que son sintetizadas por el osteocito<sup>(12)</sup>. También debe mencionarse como inhibidor, la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines<sup>(8,14,15)</sup>.

- Introducción -

En la **figura 5** se representa un diagrama de las interacciones entre las células óseas en la que se puede observar de forma esquemática el complejo entramado de sistemas de señalización que interviene en la regulación del remodelado óseo y de la biología del hueso y las células implicadas en estos procesos.

**Figura 5:** Diagrama esquemático de las interacciones entre células ósea <sup>(16)</sup>

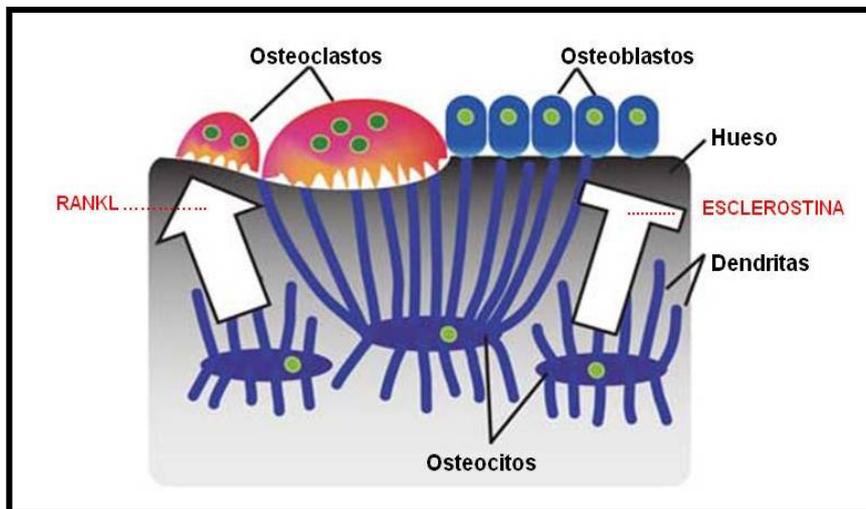


**RANK:** Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B. **RANKL:** Ligando de RANK. **LRP-5:** Proteína 5 relacionada con el receptor LDL. **LRP-6:** Proteína 6 relacionada con el receptor LDL. **OPG:** Osteoprotegerina. **PTHi:** Hormona paratiroidea intacta. **VDR:** Receptor de Vitamina D. **RE:** Receptor de Estrógenos. **NFκB:** Factor Nuclear Kappa-B. **CTR:** Receptor de Calcitonina. **NFAT:** Factor Nuclear de Células T Activadas.

- Introducción -

Por otra parte, en este complejo esquema, el osteocito parece desempeñar un papel fundamental no sólo en el inicio (liberando RANKL) sino también en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que ésta ha formado la cantidad de hueso necesaria <sup>(8,17)</sup>. Esta función la llevaría a cabo mediante la síntesis de esclerostina, que alcanzaría en la superficie a los osteoblastos formadores de hueso, donde inhibiría el sistema Wnt- $\beta$ -catenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo **(figura 4)** <sup>(18,19)</sup>.

**Figura 6:** Modulación de la remodelación ósea por los osteocitos <sup>(19)</sup>.



2. Factores sistémicos:

Los factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea suelen clasificarse en humorales y mecánicos.

### *Factores humorales*

#### PTH:

La PTH endógena desarrolla fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Esto se ha comprobado cuando se administra de forma mantenida <sup>(20)</sup>. Tal efecto se desarrolla a través de los osteoblastos y la producción por los mismos de RANKL. En cambio, su administración intermitente estimula la formación ósea <sup>(8)</sup>. En esta acción parece intervenir la inhibición de la esclerostina, producida por los osteocitos <sup>(13)</sup>.

#### Estrógenos:

Los estrógenos desarrollan un efecto positivo sobre el hueso, a través de múltiples mecanismos. Por una parte, existen receptores estrogénicos tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos, en los que modifican la relación RANKL/OPG a favor de esta última <sup>(8,21)</sup>. Por otro lado, inhiben la producción de citoquinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

#### Glucocorticoides:

Los glucocorticoides, a concentraciones fisiológicas, desarrollan un efecto positivo sobre la formación ósea. A concentraciones farmacológicas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, en un principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea <sup>(22)</sup>. Además se ha comprobado que los glucocorticoides disminuyen la OPG <sup>(8)</sup>.

### Calcitonina:

La calcitonina es un potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones *knock-out* para la calcitonina presentan un aumento de la formación ósea<sup>(23)</sup>.

### Serotonina:

Se ha descrito a la serotonina como un potente factor inhibidor de los osteoblastos<sup>(24)</sup>. Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas y el 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella.

### *Factores mecánicos*

La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravidéz, encamamiento), un efecto negativo, incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los mecanismos a través de los cuales se desarrollan estos efectos no se conocen plenamente, pero parecen implicar a los osteocitos<sup>(8)</sup>. Los osteocitos detectarían los cambios en la carga mecánica bien a través de modificaciones en el flujo del líquido que rodea sus prolongaciones en los canalículos donde están alojadas, bien a través del estímulo de estructuras que unen la superficie de las prolongaciones con la pared de dichos canalículos, en las cuales presumiblemente intervienen integrinas<sup>(11,25)</sup>.

## - Introducción -

En cualquier caso, el estímulo detectado por las estructuras de membrana debe trascender al citoesqueleto y activar vías de señalización intracelular (MAPK).

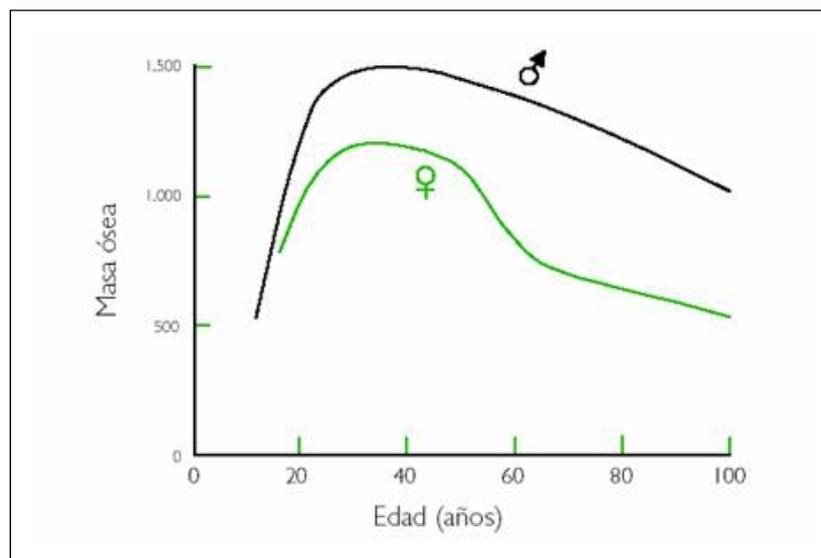
En los osteoblastos de los huesos sometidos a sobrecarga mecánica se ha descrito un aumento de Runx 2 y osterix, así como de  $\beta$ catenina. Ello probablemente guarda relación con el hecho de que el estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista del LRP5<sup>(8)</sup>. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el Dkk1. Además del sistema esclerostina-Wnt- $\beta$ catenina, en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos parecen implicadas otras sustancias, como el NO y las PGs. También está implicada la relación RANKL/OPG<sup>(9)</sup>, tal vez en relación con las modificaciones en la  $\beta$ catenina. Finalmente, se ha detectado también un aumento de osteopontina, en cuya ausencia (ratones *knock-out*) está disminuida la remodelación ósea producida en respuesta a los cambios mecánicos, lo que se ha puesto en relación con un posible efecto quimiotáctico de la proteína para los osteoclastos<sup>(8)</sup>.

Debe tenerse en cuenta que la sobrecarga mecánica, aunque en principio es anabólica, cuando es excesiva puede conducir a un aumento del recambio con pérdida ósea. La razón es que puede determinar una acumulación de microcracks. La modelación ósea (formación subperióstica) sin embargo, no se ve afectada negativamente en esta situación<sup>(8)</sup>.

### I.2.1. Alteraciones de la remodelación ósea en la osteoporosis

La osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea <sup>(26)</sup>. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo” <sup>(8,27)</sup>. En la **figura 7** se representa la evolución de la masa ósea con la edad en ambos sexos <sup>(27)</sup>.

**Figura 7:** Evolución de la masa ósea con la edad <sup>(27)</sup>.



#### **Balance negativo:**

En el adulto joven la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Esta situación se conoce como “balance cero”. Sin embargo,

alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como el “balance negativo”. Dado que, el número de unidades habitualmente funcionantes en el esqueleto es superior a un millón, ello significa que a partir de dicha edad existen más de un millón de puntos en que se está perdiendo masa ósea. El resultado, lógicamente, es la disminución de la cantidad total de la misma <sup>(8)</sup>. Dependiendo de la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (en definitiva, de la edad de la persona), dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos <sup>(27)</sup>. El balance negativo es una condición *sine qua non* para el desarrollo de osteoporosis.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos como en su actividad individual. Ello, al menos en parte, se debe a que también desciende en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales ROS en el envejecimiento <sup>(8)</sup>. En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse.

Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormonas probablemente inhibe la actividad formativa de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

***Aumento del recambio óseo:***

El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle la pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio<sup>(8)</sup>.

Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como “osteoporosis de recambio alto”<sup>(27)</sup>. El ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada “osteoporosis postmenopáusica”. En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis, menos frecuentes, en las que el recambio no está aumentado,

como por ejemplo, la osteoporosis idiopática del varón <sup>(8)</sup>.

### ***Consecuencias de la alteración de las unidades de remodelación:***

El balance negativo es el factor patogénico fundamental de la osteoporosis. Ya hemos comentado que en todas las personas se establece desde la 4ª década de la vida un cierto balance negativo. Además, la pérdida se acelera en las mujeres después de la menopausia, debido al aumento del recambio óseo estimulado por la depleción estrogénica. En estas situaciones, las trabéculas adelgazan y pueden llegar a perforarse, con lo que la conectividad de las mismas disminuye. En las trabéculas conservadas, las cavidades labradas por los osteoclastos suponen la creación de puntos concentradores de tensión. En el hueso cortical, las osteonas más profundas pueden también perforarse a la cavidad medular, lo que supone un adelgazamiento de la cortical. Todo ello predispone al padecimiento de fracturas.

### **I.2.2 Calidad ósea**

La calidad ósea es el conjunto de factores causantes de fragilidad ósea que no quedan recogidos en la determinación densitométrica (mediante DXA central). Sus principales componentes son dos: los aspectos referentes a la estructura del hueso (macroarquitectura -tamaño, momento de inercia, pandeo- y microarquitectura -conexión trabecular, concentradores de tensión-) y la

calidad del tejido óseo *per se* (mineralización, microdaños, colágeno, viabilidad de los osteocitos, cristalinidad) <sup>(26,28)</sup>.

### ***Estructura ósea:***

El esqueleto normal está formado por hueso cortical o compacto, que en el adulto representa el 80% de la masa esquelética, predominando en las diáfisis, y hueso trabecular o esponjoso, que forma las epífisis de los huesos largos, planos y cortos.

### ***Aspectos macroestructurales***

En los huesos cortos, la resistencia depende del tamaño, mientras que en los huesos largos, está determinada por el momento de inercia (la distancia desde la cortical del hueso al eje del mismo), la relación entre el grosor de la pared y el radio y, en el caso del fémur, la angulación de su cuello con el eje longitudinal del hueso <sup>(24)</sup>.

### ***Microarquitectura***

Se refiere al entramado de trabéculas en el hueso trabecular, y a la porosidad en el caso del hueso cortical. El entramado trabecular se debilita por la disminución del grosor y el tamaño de las trabéculas (el paso del patrón “en panal” típico de los individuos jóvenes, a un patrón “en enrejado” en los pacientes con osteoporosis), por la desconexión trabecular (ausencia de uniformidad entre la carga mecánica) y por la presencia de unidades de remodelación en la superficie de las trabéculas (concentradores de tensión). Referente al hueso cortical, éste sufre un aumento de la porosidad por el

aumento del grosor y del número de los canales centrales de los sistemas de Havers<sup>(26)</sup>.

### ***Calidad del tejido óseo:***

El aumento de la mineralización de cada osteona hace que el hueso sea más rígido, y más frágil a la vez, dándose la situación inversa en el caso de existir una falta de mineralización. Las microlesiones (“microcracks” en la literatura anglosajona) se refieren a la acumulación de lesiones microscópicas desarrolladas en el tejido óseo tras sufrir sobrecargas mecánicas repetidas que deterioran su resistencia<sup>(29)</sup>. La relación entre el número de puentes piridinolínicos y pirrólicos de las fibras de colágeno, se relaciona de forma directa con la resistencia ósea<sup>(24)</sup>. La viabilidad de los osteocitos también parece influir en esta resistencia, dado que, como hemos comentado, juegan un papel importante en la renovación ósea actuando como mecanosensores. Finalmente, variaciones en el tamaño de los cristales de hidroxapatita se asocian también con alteraciones de la resistencia mecánica del hueso<sup>(8,30,31)</sup>.

### **I.3 Epidemiología de la osteoporosis**

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Sin embargo, su prevalencia real es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de sus complicaciones –las fracturas-, lo que hace difícil la identificación de las personas que padecen la enfermedad si no se lleva a cabo una densitometría. La osteoporosis, en su

## - Introducción -

forma involutiva –con mucho la más frecuente-, es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres.

De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (muñeca, columna y cadera), se calcula que el 30% de las mujeres postmenopáusicas estadounidenses serían osteoporóticas. Este porcentaje coincide aproximadamente con el riesgo que tienen estas mujeres de padecer una fractura en cualquiera de estos tres sitios a lo largo de su vida. Cuando las mediciones sólo se efectúan en una de estas localizaciones, la prevalencia de la osteoporosis desciende al 15-20%, cifra que también es comparable con el riesgo que presentan las mujeres postmenopáusicas de sufrir alguna de estas fracturas en concreto. (p.ej., de cadera) durante el resto de su vida. En el caso de los hombres, esta enfermedad afectaría a uno de cada cinco varones mayores de 50 años. Si tenemos en cuenta el progresivo envejecimiento de la población mundial no debe extrañarnos que la incidencia de la osteoporosis haya aumentado exponencialmente en los últimos años. Así, se calcula que, en todo el mundo, habría alrededor de 200 millones de mujeres afectadas <sup>(32)</sup>.

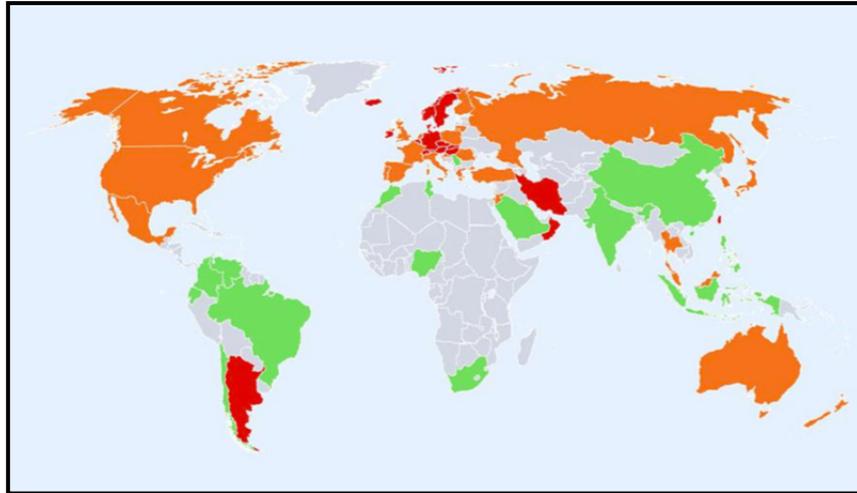
En cuanto a las fracturas, se calcula que en el año 2000 se produjeron en todo el mundo alrededor de 9 millones de fracturas osteoporóticas, de las que 1,6 millones fueron fracturas de cadera, 1,7 millones fracturas de antebrazo y 1,4 millones fracturas vertebrales clínicas que exigieron atención médica <sup>(33,34,35)</sup>. Además, se estima que para el año 2050, el número de

fracturas de cadera anuales será de más de 6 millones, esperándose los incrementos más significativos en Asia y América Latina <sup>(36)</sup>.

Según la International Osteoporosis Foundation (IOF), en el mundo se produce una nueva fractura vertebral cada 22 segundos, siendo éstas el tipo más común de fractura por fragilidad ósea. De hecho, se calcula que la prevalencia de fractura vertebral en los varones y mujeres de raza blanca mayores de 50 años oscila entre el 20 y el 25% <sup>(32)</sup>. Esta cifra aumenta hasta el 50% en las mujeres mayores de 80 años, en las que la presencia de una fractura vertebral, multiplica por siete el riesgo de padecer otra fractura vertebral osteoporótica en el lapso de un año <sup>(32)</sup>. A pesar de ello, es difícil determinar la incidencia exacta de las fracturas vertebrales osteoporóticas dado que la mayor parte de ellas son asintomáticas por lo que no suelen recibir atención médica <sup>(36)</sup>.

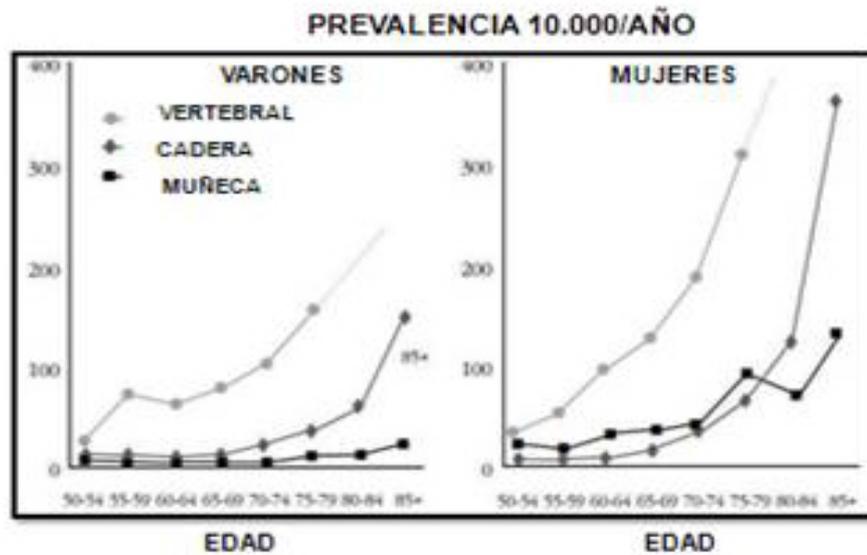
En las **figuras 8 y 9**, se representan las tasas de fractura de cadera en varones y mujeres en diferentes países del mundo <sup>(34,35)</sup> y la incidencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes, en función del sexo y edad, por 100.000 habitantes/año a nivel mundial <sup>(37)</sup>. Se puede observar que existe una amplia variación en el riesgo de este tipo de fractura, con un gradiente norte-sur expresado en una mayor incidencia en los países de Europa y Norteamérica y una menor incidencia en el continente asiático, África y América del Sur (a excepción de Argentina).

**Figura 8:** Tasas de fractura de cadera en varones y mujeres en los diferentes países del mundo categorizados por el riesgo de padecerla <sup>(34,35)</sup>



En función de la disponibilidad de datos, los países son codificados en rojo (incidencia anual >250/100,000), naranja (incidencia anual 150–250/100000) o verde (incidencia anual <150/100000).

**Figura 9:** Prevalencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes <sup>(37)</sup>



### **I.3.1 Epidemiología de la osteoporosis en España y en Cantabria.**

Ya hemos comentado que de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (muñeca, columna y cadera), se calcula que el 30% de las mujeres postmenopáusicas estadounidenses serían osteoporóticas <sup>(38)</sup>. Estas cifras son similares a las descritas en nuestro país, en el que aproximadamente 3,7 millones de personas presentan osteoporosis, de las cuales, cerca de 1 millón son varones, por lo que no es desdeñable la incidencia de esta enfermedad en el sexo masculino <sup>(39)</sup>. Un 25-35% de las mujeres la padecen a partir de los 50 años <sup>(40,41)</sup> y un 52% a partir de los 70 <sup>(40,42)</sup>.

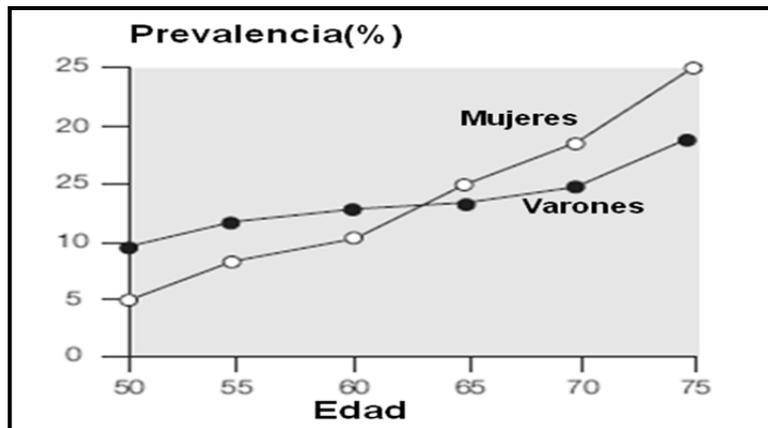
Tal y como se ha comentado previamente, la pérdida de la densidad ósea, por sí misma no provoca síntomas, mientras que las fracturas constituyen las únicas consecuencias clínicas de la enfermedad. Las fracturas osteoporóticas, también denominadas fracturas por fragilidad, pueden producirse en cualquier localización esquelética si excluimos la calota y los huesos de la cara, aunque las más reconocidas son las que afectan a las vértebras toracolumbares, el tercio proximal del fémur (también denominadas fracturas de cadera) y la fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles) <sup>(38)</sup>.

## - Introducción -

Hay abundante bibliografía sobre la epidemiología de la fractura de cadera en España <sup>(38,42,43)</sup>. La tasa de fractura de cadera referida a la población mayor de 50 años, es de alrededor de 150-250 casos/100.000, siendo la relación mujer/hombre mayor de 2. Estas cifras son relativamente bajas si se comparan con las de los países nórdicos o anglosajones (300-1.000/100.000) <sup>(42)</sup>. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 70-75 años y se calcula que 1 de cada 3 personas mayores de 80 años sufre o ha sufrido una fractura de cadera. En consecuencia, dado el aumento en la esperanza de vida que tiene lugar en las sociedades occidentales, el número de pacientes que sufren una fractura de cadera ha aumentado notablemente en los últimos años. Así, las fracturas de cadera ocurridas en nuestra región se incrementaron en un 64% entre 1988 y 2002 <sup>(42)</sup>, aunque al ajustar por segmentos de edad, la tasa de incidencia permaneció relativamente constante.

No obstante, conviene señalar que la mayoría de estos estudios epidemiológicos tienen un diseño transversal, basado en el análisis de los registros hospitalarios de los pacientes ingresados por presentar este tipo de fractura en un determinado periodo (generalmente un año). De hecho sólo se ha publicado un estudio con un seguimiento prospectivo de una cohorte de sujetos españoles en el seno del proyecto europeo EVOS-EPOS <sup>(44,45)</sup>. En la **figura 10** se representa la prevalencia de fractura vertebral en este estudio para ambos sexos.

**Figura 10:** Prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres y hombres (EVOS) <sup>(44,45)</sup>.



La epidemiología de los aplastamientos vertebrales es peor conocida. Ello es probablemente debido a que en la mayoría de los casos (dos de cada tres) son asintomáticas y a la dificultad que en ocasiones entraña su diagnóstico, puesto que la fractura vertebral osteoporótica se define fundamentalmente por una disminución de la altura del cuerpo vertebral, y dicha pérdida constituye un continuo respecto al cual debe establecerse de forma consensuada un punto de corte para separar las situaciones de fractura de las de no fractura. En relación con ello, se han establecido diversos criterios de evaluación, que proporcionan resultados diferentes <sup>(46)</sup>. Así, la prevalencia de fracturas vertebrales en personas mayores de 50 años se sitúa en España entre el 10% y el 25%, según el criterio radiológico utilizado. Es mayor en mujeres que en varones, aunque en menor medida que otras fracturas osteoporóticas, y aumenta con la edad, especialmente en las mujeres de más de 60-65 años <sup>(47,48)</sup>. En las mujeres postmenopáusicas y en los varones

## - Introducción -

mayores de 50 años de nuestra región, la prevalencia de fracturas vertebrales se sitúa en torno al 18% <sup>(49)</sup>.

Al igual que sucede con la fractura de cadera, existen muy pocos datos derivados de estudios prospectivos que permitan valorar la incidencia de fracturas vertebrales en nuestro país. Naves et al.<sup>(46)</sup> en una cohorte de 624 varones y mujeres mayores de 50 años de Oviedo seguidos durante 6 años, estimaron que la incidencia de fractura vertebral (siguiendo los criterios de Genant), rondaría las 1.000 fracturas por 100.000 personas/año, cifra 4 veces superior a la de cadera y el doble que la de Colles <sup>(46)</sup>.

La fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles) es también frecuente, aunque sus características epidemiológicas son algo distintas. Predomina en mujeres, pero la edad de inicio es más temprana (en torno a los 55 años). En los varones la incidencia no varía prácticamente con la edad <sup>(52)</sup>. También en el caso de la fractura de Colles, los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país son escasos <sup>(46,51)</sup>. En el estudio ECOSAP (del acrónimo Ecografía ósea en Atención Primaria), llevado a cabo en 5.195 mujeres mayores de 65 años de distintas regiones españolas <sup>(52)</sup>, la prevalencia de fractura de Colles alcanzó el 7%. También en este caso, la incidencia de fractura de Colles ha sido estudiada en contadas ocasiones en nuestro medio.

## - Introducción -

En el trabajo de Naves et al. <sup>(46)</sup>, la tasa de incidencia en personas mayores de 50 años se acercó a los 800/100000 personas/año en el caso de las mujeres, siendo sensiblemente inferior en los varones (140/100.000 personas/año). Resultados similares se obtuvieron en las mujeres del estudio ECOSAP (887 casos/100.000 mujeres/año) <sup>(52)</sup>.

Por otro lado, tampoco existen prácticamente datos sobre otras fracturas apendiculares, además de la fractura de cadera y la de Colles. En el estudio ECOSAP, al que nos hemos referido con anterioridad <sup>(52)</sup>, la prevalencia global de fractura osteoporótica después de los 35 años alcanzó el 20%, siendo la fractura de Colles la más frecuente (7%), seguida de la de húmero y peroné (3% en ambos casos) <sup>(53)</sup>. Finalmente, en el estudio FRODOS llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas de la provincia de Barcelona, la prevalencia de fracturas en la postmenopausia alcanzó el 17% <sup>(54)</sup>.

### **I.4 Etiología de la osteoporosis**

La osteoporosis es una enfermedad plurietiológica, en cuya determinación el peso de los factores causales es muy variable. Como ocurre en otros procesos en que se da este mismo fenómeno, con frecuencia nos referimos a ellos con el nombre de “factores de riesgo”. Ya que las posibles combinaciones son muy numerosas, en realidad no tiene sentido hacer una clasificación etiológica de la osteoporosis. Sin embargo, la costumbre ha sancionado la clasificación que se recoge en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Clasificación etiológica de la osteoporosis.

<b>OSTEOPOROSIS PRIMARIA</b>	<b>OSTEOPOROSIS SECUNDARIA</b>
<b>1. INVOLUTIVA</b>	<b>1. Causas ENDOCRINAS</b>
- Postmenopáusica	- Hipertiroidismo
- Senil	- Hiperparatiroidismo
	- Hipogonadismo
	- Hiperkortisolismo
	- Diabetes mellitus tipo 1
	- Hiperprolactinemia
<b>2. IDIOPÁTICA</b>	<b>2. Causas HEMATOLÓGICAS</b>
- Juvenil	- Mieloma múltiple
- Del adulto joven	- Leucemia/Linfoma
	- Anemia hemolítica
	- Mastocitosis
	<b>3. Causas GENÉTICAS</b>
	- Osteogénesis imperfecta
	- Homocistinuria
	<b>4. ENFERMEDADES CRÓNICAS</b>
	- Hepatopatías
	- Neuropatías
	- Colagenopatías
	- Malabsorción
	- Postgastrectomía
	- Postransplante
	<b>5. FÁRMACOS</b>
	- Glucocorticoides
	- Heparina
	- Antiestrógenos
	- Levotiroxina
	<b>6. INMOVILIZACIÓN</b>

Desde el punto de vista causal, se puede clasificar en osteoporosis primaria, que engloba la que acontece en el período postmenopáusico y la asociada con la senilidad (formas involutivas) y aquellas de etiología desconocida, como la osteoporosis juvenil y del adulto joven. El resto de causas que pueden dar lugar a una baja masa ósea y al desarrollo de osteoporosis clínica o densitométrica se encuadran bajo el epígrafe de “osteoporosis secundarias” y como se muestra en la **tabla 1** pueden afectar a múltiples órganos o sistemas.

La masa ósea de un individuo en un momento determinado depende de la cantidad de hueso obtenido al final del desarrollo esquelético, denominada “pico de masa ósea” y de la pérdida posterior. Debe tenerse en cuenta que, de los numerosos factores que intervienen en la determinación de la masa ósea, unos lo hacen fundamentalmente sobre el desarrollo óseo y otros sobre las pérdidas sufridas posteriormente.

### **I.5 Factores de riesgo de osteoporosis**

Un factor de riesgo de osteoporosis puede definirse como aquella variable, estado o condición asociado con un mayor riesgo de padecer la enfermedad, y sobre todo una de sus consecuencias determinantes: la fractura.

- Introducción -

La probabilidad individual de padecer una fractura osteoporótica está condicionada por múltiples factores. De hecho, cada localización específica de fractura tiene un perfil de factores de riesgo determinado. Generalmente no actúan de forma aislada, sino que es la combinación de varios de ellos lo que aumenta significativamente el riesgo de fractura y puede ser útil para seleccionar a individuos a los que realizar una densitometría ósea e incluso para decidir el inicio del tratamiento farmacológico.

Se han descrito más de un centenar de factores de riesgo de osteoporosis <sup>(55,56,57)</sup>, aunque los más sólidamente relacionados con la osteoporosis y las fracturas se muestran en la **tabla 2**. Por su interés en la práctica diaria, comentaremos alguno de ellos con mayor detenimiento.

**Tabla 2:** Principales factores de riesgo de osteoporosis

<b>1. Edad y sexo</b>	<b>6. Tabaquismo</b>
<b>2. Factores genéticos</b>	<b>7. Alcohol</b>
<b>3. Menopausia</b>	<b>8. Glucocorticoides/Otros</b>
<b>4. Hipogonadismo</b>	<b>9. Baja ingesta de calcio/vitamina D</b>
<b>5. Masa corporal baja</b>	<b>10. Actividad física limitada</b>

### **I.5.1 Edad y sexo**

El principal marcador de riesgo para la fractura de cadera es la edad, siendo el riesgo un 50% mayor en la mujer que en el varón. En los distintos estudios existe discordancia en atribuir a la edad un determinado riesgo relativo (RR) de osteoporosis y fractura que es independiente de la DMO. En el estudio SOF se pudo comprobar que por cada 10 años de incremento en la edad, el riesgo de fractura de cadera aumenta 2,9 veces. En una revisión posterior <sup>(58)</sup> se establece que la probabilidad a 10 años de cualquier fractura osteoporótica (antebrazo, húmero, vertebral o de cadera) aumenta 8 veces en las mujeres y 5 veces en los varones al pasar de los 45 a los 85 años. El riesgo de fractura de cadera aumenta 13 veces entre los 60 y los 80 años, mientras que la DMO desciende sólo lo suficiente como para ser responsable del incremento en el riesgo de fractura al cuádruplo.

La mujer es el grupo poblacional más susceptible de padecer osteoporosis, principalmente en los años cercanos y posteriores a la menopausia. La prevalencia es de 15-20:1 respecto al hombre. A partir de los 50 años la tasa de incidencia de fractura de cadera es mayor en la mujer que en el varón en una relación de 3 a 1.

A partir de los 40 años se produce una pérdida progresiva de masa ósea con la edad que aumenta en las mujeres durante los años que siguen al cese de la actividad ovárica. La pérdida de hueso afecta tanto al hueso trabecular

(esqueleto axial) como al cortical (esqueleto apendicular), produciéndose un adelgazamiento de las trabéculas y la perforación y pérdida de conectividad de las mismas en el primer caso, y la disminución del grosor de la cortical y el aumento de su porosidad en el segundo.

La pérdida de hueso es especialmente notable durante el periodo peri y postmenopáusico, aunque, en algunas ocasiones, la pérdida de masa ósea puede ser similar o incluso mayor durante la octava y novena décadas de la vida <sup>(59)</sup>.

Tal y como hemos comentado anteriormente, estos cambios son debidos a la existencia de modificaciones en el funcionamiento de las unidades de remodelación ósea (balance negativo y aumento del recambio).

### **1.5.2 Factores genéticos**

Como sucede con otras enfermedades, la osteoporosis parece tener un componente hereditario asociado, cuya expresión puede ser fenotípicamente más acentuada por la interacción con diversos factores ambientales. A través de varios estudios epidemiológicos, como los desarrollados por Cummings et al <sup>(60)</sup>, se pone de manifiesto que, por ejemplo, los antecedentes maternos de fractura osteoporótica hace que sus hijas tengan más riesgo de desarrollar una fractura de similares características en la edad adulta. Atendiendo a las diversas razas, es bien conocido que la raza negra está menos predispuesta a padecer osteoporosis que la raza blanca. En los asiáticos se da la paradoja de que, a pesar de tener tendencia a una menor masa ósea comparado con la

raza blanca, la incidencia de fracturas osteoporóticas es menor, por lo que se piensa que los factores ambientales pueden tener un peso específico importante para propiciar formas clínicas más concretas <sup>(61)</sup>.

Asimismo, se han desarrollado estudios de DMO en gemelos, que objetivan que su heredabilidad es elevada (se estima que de entre un 50-84%). De manera que, aunque los estudios en gemelos pueden sobrevalorar el papel de la herencia sobre la masa ósea, parece claro que una parte considerable de la variación de los valores de la DMO pueden explicarse por factores genéticos, mientras que el resto debería ser explicado por factores ambientales.

Por tanto, la osteoporosis puede considerarse una enfermedad de base poligénica. En este sentido, existen diversos estudios que han valorado algunos polimorfismos en genes candidatos como los del receptor de la vitamina D, los de los estrógenos y de la aromatasa, la vía RANK-RANKL-OPG o la vía Wnt, etc. <sup>(62,63)</sup>.

Otra manera de aproximarnos a las bases genéticas de la osteoporosis consiste en realizar estudios de asociación de genoma completo (Genome-Wide Association Studies [GWAS]). En estos estudios se valora un gran número de polimorfismos (entre 500.000 y 1.000.000) en los distintos individuos lo que permite identificar variaciones en el ADN que cubren la mayor parte del genoma. En este sentido, en un reciente estudio de Estrada y colaboradores han identificado la presencia de 56 loci dentro del genoma

humano relacionados con la densidad mineral ósea y 14 imbricados directamente con el riesgo de fractura <sup>(64)</sup>. Sin embargo, estos hallazgos no han colmado del todo las expectativas situadas en ellos por algunas razones fundamentales: por un lado, muchos de los genes que se han visto asociados a una determinada enfermedad (en este caso la osteoporosis) no tienen un efecto biológico conocido que explique esa relación. Por otro lado, cuando se combinan todos los GWAS disponibles sobre un trastorno determinado, los polimorfismos sólo llegan a explicar menos del 5-10 % del riesgo de padecer una cierta enfermedad <sup>(65)</sup>.

### **I.5.3 Menopausia**

Constituye, junto con la edad, el factor de riesgo más decisivo para padecer la enfermedad <sup>(53)</sup>. La disminución en los niveles de estrógenos que caracteriza al comienzo de este período es el responsable de la forma postmenopáusica de la osteoporosis. La mujer alcanza la menopausia hacia los 50 años de edad. Teniendo en cuenta que su esperanza de vida en los países industrializados supera ya la barrera de los ochenta años, se deduce que la mujer pasa cerca de un tercio de su vida en periodo postmenopáusico.

Esto ha condicionado que la prevalencia de la enfermedad haya aumentado significativamente en estos últimos años. Esto es más acusado, lógicamente, cuanto más precoz es el comienzo de la menopausia.

## - Introducción -

Los estrógenos inhiben la apoptosis de los osteoblastos y favorecen la de los osteoclastos. Ello depende de acciones directas sobre las células óseas e indirectas, modulando la vía RANK-RANKL-OPG y la vía Wnt, e inhibiendo la producción por parte de los osteoblastos y células del estroma de citocinas que estimulan la resorción ósea. Lo anteriormente descrito, junto a que el pico de masa ósea en el sexo femenino es más precoz y de menor cuantía que en el varón hacen que la osteoporosis sea una enfermedad más frecuente entre las mujeres.

Cuando, por otros motivos, el comienzo de este período se adelanta a edades anteriores a los 45 años nos encontramos ante lo que se denomina “menopausia precoz”, lo que resulta en una deprivación estrogénica más prolongada de lo habitual y, por ende, en un aumento en el riesgo del desarrollo de osteoporosis o fracturas secundarias. Este riesgo puede ser incluso mayor si está causado por una ooforectomía (menopausia quirúrgica) que conduce a una disminución más profunda de las hormonas sexuales femeninas<sup>(52)</sup>.

Otros aspectos de la historia reproductiva femenina, como por ejemplo, el presentar períodos prolongados de amenorrea, la nuliparidad, y la ausencia de lactancia han sido asociados al desarrollo de osteoporosis, aunque no de forma unánime por todos los investigadores<sup>(54)</sup>.

#### **I.5.4 Hipogonadismo**

El hipogonadismo es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. Así, en las mujeres, la incidencia de la enfermedad aumenta en situaciones como la anorexia nerviosa <sup>(66)</sup>, la hiperprolactinemia <sup>(67)</sup>, el síndrome de Turner <sup>(68)</sup>, en amenorrea inducida por ejercicio físico intenso <sup>(69)</sup> y durante la administración de terapias que conllevan un descenso en la actividad estrogénica <sup>(70,71)</sup>.

En los varones, el hipogonadismo también se ha mostrado como un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. Es lo ocurre por ejemplo en algunas situaciones tales como el tratamiento antiandrogénico en varones aquejados de cáncer prostático <sup>(72)</sup>.

#### **I.5.5 Variables antropométricas**

La disminución del peso corporal es un importante factor de riesgo de osteoporosis. Varios estudios han señalado que un peso menor o igual a 57 Kg. se asocia a un mayor riesgo de fractura, especialmente de cadera. Una talla baja también se ha implicado como factor de riesgo de fractura osteoporótica, así como un IMC menor de 19 kg/m<sup>2</sup>. Por otro lado, las mujeres con un menor contenido de grasa corporal presentan una menor DMO.

Junto a ello, además, al disponer de menor tejido adiposo se produce menos cantidad de estrógeno periférico, inhibiéndose en menor medida la actividad osteoclástica.

No sólo se ha asociado un IMC bajo al desarrollo de la osteoporosis sino que también se ha comprobado que la enfermedad puede darse en personas con un IMC normal o alto que sufren una importante pérdida ponderal en un momento dado, de forma similar para ambos sexos <sup>(73)</sup>.

### **I.5.6 Tabaco**

El tabaquismo predispone a padecer osteoporosis y fracturas secundarias a la enfermedad (sobre todo vertebral y de cadera) por varios mecanismos de acción. En primer lugar, provocando un daño directo sobre la célula osteoblástica, disminuyendo de esta manera su actividad osteoformadora. En segundo lugar, disminuyendo la absorción intestinal del calcio y, en tercer lugar, por su efecto antiestrogénico (siendo éste último, probablemente, el de mayor calado).

A pesar de lo referido, en algunos estudios epidemiológicos <sup>(74,75)</sup> se aboga por explicar todas estas acciones del tabaco favoreciendo la predisposición a la enfermedad, dentro de lo que puede entenderse como un estilo de vida asociado a su consumo. Así, las mujeres fumadoras suelen tener un IMC más bajo, suelen ser más sedentarias, más delgadas, asociar un consumo de alcohol al de tabaco y comenzar con la menopausia de forma más precoz que las mujeres no fumadoras.

En un metaanálisis desarrollado por Law y Hackshaw <sup>(74)</sup>, se demostró que las diferencias en la asociación de la osteoporosis con el tabaquismo podían

ser explicadas por los años de hábito tabáquico, de tal forma que la prevalencia era mayor en fumadores inveterados que en aquellos con un consumo tabáquico más reciente o en sujetos no fumadores. Con estos datos, juntos con los aportados en otros estudios, se ha incluido el abandono del hábito tabáquico como medida general de prevención para el desarrollo de osteoporosis dentro de las guías clínicas.

### **I.5.7 Alcohol**

Su consumo excesivo tiene un efecto tóxico sobre el hueso incluso más nocivo que el tabaco. De manera similar a éste, ejerce su efecto directo sobre los osteoblastos disminuyendo su actividad osteoformadora. También actúa de forma indirecta alterando el metabolismo del calcio, el magnesio y fósforo, así como el de la vitamina D, fundamental para la absorción de calcio <sup>(75)</sup>.

Sumado a estos datos, también destaca que los alcohólicos son pacientes que sufren un mayor número de caídas anuales de forma accidental, siendo éste un factor favorecedor para la aparición de fracturas en un hueso más debilitado que en el resto de la población general de la misma edad.

### **I.5.8 Glucocorticoides y otros fármacos**

Los glucocorticoides son un grupo farmacológico de uso muy extendido en la práctica clínica diaria, por lo que no resulta extraño que la osteoporosis esteroidea sea la forma de osteoporosis secundaria más frecuente en nuestro medio. Estos fármacos son utilizados comúnmente como antiinflamatorios o inmunosupresores, en el tratamiento de enfermedades reumáticas,

## - Introducción -

autoinmunes, cutáneas y respiratorias, además de en procesos tumorales y en el trasplante de órganos. Su administración de forma sistémica tiene un mayor impacto en el hueso que los administrados por vía inhalatoria.

Dentro de los grupos poblacionales, todos los pacientes que reciben corticoterapia están sujetos a una pérdida de masa ósea, si sus dosis son altas (superiores a 5 mg/día de prednisona o equivalentes) y su período de administración es prolongado, aunque tienen una especial susceptibilidad las mujeres postmenopáusicas, los niños y los individuos mayores de 50 años <sup>(76)</sup>. Además de la ya reseñada administración exógena de este grupo farmacológico como terapia de múltiples enfermedades, puede producirse una síntesis endógena aumentada, por diferentes causas, encuadrándose este proceso y su expresión clínica y fenotípica dentro de lo que conocemos desde la década de los años 70 como síndrome de Cushing <sup>(77)</sup>.

Los glucocorticoides actúan directamente sobre los osteoblastos inhibiendo su replicación, diferenciación y actividad funcional y favoreciendo tanto su apoptosis como la de los osteocitos. También actúan sobre los osteoclastos reduciendo su proliferación pero prolongando su supervivencia, provocando finalmente una pérdida de masa ósea densitométrica trabecular de forma más llamativa <sup>(25,78)</sup>. Por otra parte, los glucocorticoides ejercen un efecto indirecto sobre la generación de células osteoblásticas al suprimir la expresión de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y del factor de transcripción Runx2, que

## - Introducción -

se requieren para inducir la diferenciación osteoblástica de las células madres mesenquimales. Además, estos fármacos interfieren en la actividad funcional osteoformadora (reduciendo los niveles de ARN mensajero del colágeno tipo 1 y de la principal proteína no colágena del hueso, la osteocalcina), lo que explicaría la pérdida desproporcionada de resistencia del hueso y el aumento de las fracturas). Por otra parte, los glucocorticoides inhiben la producción de OPG (osteoprotegerina) y aumentan los niveles de RANK-L (ligando del receptor para la activación nuclear del factor  $\kappa\beta$ ), estimulando así la formación y diferenciación de los osteoclastos y, por consecuencia, acelerando la destrucción ósea.

De forma indirecta, los glucocorticoides producen una disminución de la absorción intestinal de calcio, efecto que parece estar más relacionado con alteraciones en el metabolismo de la vitamina D que por efecto directo sobre la mucosa intestinal. Además, a esto se suma un incremento de la calciuria que contribuye al resultado de un balance óseo negativo.

Por otra parte, interaccionan con la producción de hormonas sexuales provocando un efecto inhibitorio en la génesis de estrógenos en la mujer y testosterona en el varón, reduciendo la secreción hipofisaria de hormonas gonadotropas y alterando directamente la función ovárica y testicular, efectos que también podrían contribuir al aumento de la resorción ósea.

## - Introducción -

Finalmente, dentro de toda la gama de sus acciones de forma indirecta, parece que modifican la síntesis y liberación de algunos factores de crecimiento local que son estimulantes de los osteoblastos. Entre ellos, destacar el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y el factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) <sup>(79,80)</sup>.

Dentro de la amplia gama de corticoides existentes en el mercado, parece ser que aquellos de acción corta tiene un menor efecto deletéreo sobre la masa ósea que aquellos de duración más prolongada. Se estima que dosis superiores a 5-7,5 mg/día o dosis acumuladas superiores a 10 mg de prednisona elevan el riesgo de padecer una fractura osteoporótica <sup>(81)</sup>. El riesgo de fractura aumenta a partir del tercer mes del comienzo del mismo. En conjunto, se estima que la incidencia de osteoporosis alcanza un 50% en aquellos tratados más de seis meses.

El deflazacort, corticoide sintético derivado oxazolínico parece tener una menor interacción sobre el metabolismo óseo, siendo empleado en aquellos enfermos tributarios de tratamiento con corticoides y con otros factores de riesgo asociados para el desarrollo de osteoporosis <sup>(82)</sup>.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la osteoporosis (en forma de fracturas) encontramos con mayor frecuencia aquellas que se localizan en las vértebras y en la cadera. Seguidas de estas se encuentran las de radio distal

(fractura de Colles) y las costales<sup>(80)</sup>. Según los resultados de un amplio meta-análisis, el RR global de fracturas en pacientes tratados con corticoides es de 1,33. Más específicamente, el de fractura vertebral es de 2,60, el de fractura de cadera de 1,6 y el de fractura de antebrazo de 1,09. En este meta-análisis se señala que dosis de entre 2,5 y 7,5 mg/día aumentan el riesgo de fractura de cadera<sup>(83)</sup>.

Además de los glucocorticoides, otros fármacos de uso habitual en la práctica clínica diaria se han visto relacionados con el desarrollo de baja masa ósea. Entre ellos se encuentra la hormona tiroidea (empleada con tratamiento sustitutivo en situaciones de hipotiroidismo), los antiepilépticos (que modifican el metabolismo de la vitamina D a través de su inducción enzimática)<sup>(84,85)</sup>, los anticoagulantes (preferentemente la heparina)<sup>(86)</sup>, los inmunosupresores<sup>(87,88)</sup> (ciclosporina, tacrolimus, metotrexato...) y fármacos quimioterápicos (antagonistas de receptores hormonales estrogénicos empleados en el tratamiento de tumores de mama y próstata)<sup>(70,72)</sup> que parecen tener un efecto nocivo directo sobre el hueso y de forma indirecta por daño gonadal (por detrimento en la producción de hormonas sexuales).

### **I.5.9 Ingesta de calcio y vitamina D**

Si bien el desarrollo y el mantenimiento de una masa ósea normal dependen en un 70% de factores genéticos, los factores ambientales (como el ejercicio y la nutrición) son de gran importancia, y pueden modificarse favorablemente a nivel poblacional con apropiadas medidas educativas y

## - Introducción -

culturales. El calcio junto con la vitamina D son los nutrientes de mayor importancia y absolutamente imprescindibles para adquirir y mantener una óptima salud ósea. El aporte de calcio y vitamina D resulta crítico durante toda la vida; primero para conseguir una masa ósea adecuada en cantidad y calidad y, más tarde para prevenir su pérdida con la edad.

La única fuente externa de calcio proviene del aporte dietético (alimentos naturales, alimentos suplementados y suplementos farmacológicos). El metabolismo cálcico implica la acción de tres órganos de referencia: el hueso, el riñón y el intestino. El esqueleto es el depósito del ion: acumula el 99% del calcio corporal. Los flujos de calcio involucrados en la formación y en la resorción del tejido son muy importantes para la homeostasis. En ausencia de enfermedades del metabolismo óseo estos procesos están acoplados en una relación 1:1. El riñón efectúa el ajuste fino de la calcemia, que es una parte del pool de calcio intercambiable. La excreción urinaria de calcio implica la ultrafiltración de 100 ml de plasma por minuto. La concentración de calcio en el ultrafiltrado es aproximadamente 5 mg/dl. Diariamente se filtran 7.200 mg de los cuales se reabsorben 7.050 mg (98% de lo ultrafiltrado) produciendo una calciuria de 150 mg/d. Finalmente, el intestino es el gran perturbador del sistema (su contenido en calcio oscila entre 150 mg en sujetos ayunados a 1.200 mg después de una ingesta rica en calcio) con sólo ligeras modificaciones de la calciuria. También permite excretar el excedente sin utilizar el riñón<sup>(89)</sup>.

## - Introducción -

De manera global, se sabe que la ingesta de calcio en personas de edad avanzada suele ser menor de la recomendable en ese momento de la vida. Tanto en España como en otros países de nuestro entorno la ingesta media de calcio se sitúa en alrededor de los 800 mg/día, cifra muy alejada de los 1500 mg/día que recomiendan algunos autores a esta edad <sup>(90)</sup>. En nuestro medio, la ingesta media de calcio es de alrededor de 1.000 mg/día <sup>(91)</sup>. Numerosos estudios poblacionales han demostrado que, en aquellas sociedades en las que la ingesta de calcio en la dieta es menor de lo recomendable (1000-1200 mg/día para una persona adulta) la incidencia de fracturas de estirpe osteoporótica es más alta.

De forma paralela al aporte de calcio se sitúa el de vitamina D. Sus necesidades diarias se sitúan en torno a 800-1200 U.I. La síntesis cutánea depende de factores como la latitud geográfica, las variaciones estacionales y atmosféricas, el grado de pigmentación y grosor de la piel, etc <sup>(92)</sup>. La falta de vitamina D tiene también efectos negativos sobre el esqueleto que van, dependiendo de su intensidad, desde la aceleración del recambio óseo (favoreciendo con ello el desarrollo de osteoporosis) hasta la inhibición de la mineralización (lo que conduce al desarrollo de la osteomalacia en los adultos y el raquitismo en los niños) <sup>(93)</sup>.

Hay cada vez más datos que señalan que el déficit de vitamina D puede ser más prevalente de lo que se pensaba, especialmente en los individuos de mayor riesgo, como los ancianos <sup>(94)</sup>. Los motivos del déficit de vitamina D en ancianos pueden ser varios: su menor contenido en la dieta habitual, al ser

generalmente ésta menos variada. En segundo lugar, una menor exposición a la luz solar debida a una menor actividad física, a un estilo de vida más sedentario por disminución en la capacidad física o por el empleo de más ropa de abrigo. En tercer lugar, una menor síntesis cutánea de la misma a partir de la luz ultravioleta por disminución de los precursores (7-dehidrocolesterol) que existe en la piel cuando se atrofia. Por último, la producción renal de calcitriol disminuye debido a la pérdida de función renal que acontece con la edad .

Por ejemplo, en un estudio realizado en Dinamarca se comprobó que hasta el 80% de las personas mayores de 65 años presentaban una insuficiencia de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{-D} < 20 \text{ ng/ml}$ ), que se acercaba al 100% en los ancianos institucionalizados. Además, en estos casos, más de la tercera parte presentaban una deficiencia grave de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{-D} < 5 \text{ ng/ml}$ )<sup>(95)</sup>. En España, más de la mitad de los ancianos, vivan en residencias o en casa, tienen niveles séricos de vitamina D claramente insuficientes (por debajo de  $15 \text{ ng/ml}$ ), e incluso claramente deficientes (por debajo de  $10 \text{ ng/ml}$ ), con un empeoramiento estacional al final del invierno y comienzo de la primavera<sup>(96)</sup>. En nuestro medio, la prevalencia de deficiencia de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$ ) entre la población inmovilizada alcanza el 62%, mientras que la de insuficiencia ( $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ) supera el 80% <sup>(91)</sup>.

### **I.5.10 Actividad física**

El ejercicio físico actúa sobre la osteoporosis como un factor preventivo ya que, como ha sido descrito por varios autores como Lewis y Modlesky <sup>(97)</sup>, aunque no evita la pérdida de masa ósea, sí que la atenúa. La actividad física tiene una gran importancia sobre el metabolismo óseo, sobre todo en las primeras etapas del desarrollo, de tal manera que las tensiones generadas sobre el hueso durante el ejercicio van a provocar una reorientación de las trabéculas para adaptar su masa y su arquitectura a la dirección principal de las cargas. En ausencia de carga mecánica el hueso pierde trabéculas y se atrofia.

En este sentido, encontramos ejemplos en la literatura científica como el estudio SOP que mostró una asociación significativa entre el nivel de actividad física y la fractura de cadera, aun después de ajustar por otros factores de riesgo conocidos para esta fractura. Así, las mujeres sedentarias tienen de un 20% a un 40% más de riesgo de fractura de cadera que las mujeres que realizan una actividad física ligera (2-4 horas de ejercicio semanales).

## **I.6 Predicción de riesgo de fractura osteoporótica**

La osteoporosis constituye la enfermedad ósea más prevalente en nuestro medio y conlleva un manejo clínico en el que los criterios de coste-efectividad señalan la necesidad de poder llevar a cabo un cribado de pacientes que puedan beneficiarse de terapias específicas a tal efecto. En este sentido, en los últimos años se ha estimulado la creación de procedimientos para evaluar el riesgo de fractura osteoporótica y que incluyan los principales factores de riesgo de la misma.

Existen varios modelos o escalas de predicción de fractura <sup>(100-103)</sup>. Algunos permiten valorar el riesgo de fractura de cadera y otros estiman de manera global el riesgo de fractura osteoporótica. En algunos (como por ejemplo en el Fracture Mortality Index- FRAMO) también se estima el riesgo de mortalidad. Su estructura también difiere entre unos y otros, ya que algunos son escalas y otros algoritmos de aplicación. De todos ellos, los más destacados se recogen en la **tabla 3**. Cinco son índices (FRAMO, Fracture index, fracture risk index, FRISK e Hip Fracture Risk Score) y el resto son algoritmos (Q fracture score, WHI, FRAX y el algoritmo publicado por Vila).

Las escalas FRAMO, FRACTURE Index, Q Fracture Score, FRAX, Hip Fracture Risk Score y WHI calculan el riesgo de fractura de cadera. El resto junto con Q Fracture Score y FRAX predicen además el riesgo de fractura

osteoporótica principal. Cada instrumento estima el riesgo de fractura para un tiempo de supervivencia distinto, desde uno a diez años <sup>(98-109)</sup>.

**Tabla 3:** *Índices y algoritmos de predicción de riesgo de fractura osteoporótica.*

DENOMINACIÓN	AUTOR	FECHA
<b>Fracture and mortality index (FRAMO)</b> <sup>(102)</sup>	Albertsson	2007
<b>Fracture risk index</b> <sup>(103)</sup>	Chen	2008
<b>Fracture index</b> <sup>(104)</sup>	Black	2001
<b>Fracture risk score (FRISK)</b> <sup>(105)</sup>	Henry	2006
<b>Q-Fracture score</b> <sup>(106)</sup>	Hippisley-Cox	2009
<b>WHO's fracture risk assessment tool (FRAX)</b> <sup>(98-101)</sup>	Kanis	2007
<b>Hip fracture risk score</b> <sup>(107)</sup>	Mc Grother	2002
<b>Women's health initiative algorithm</b> <sup>(108)</sup>	Robbins	2007
<b>Algoritmo de fracturas por fragilidad</b> <sup>(109)</sup>	Vila	2009

## - Introducción -

Otro aspecto importante que diferencia a unos y a otros es la población objeto de estudio y los factores de riesgo de fractura tenidos en cuenta a la hora de confeccionar la herramienta de cálculo. En cuanto al primer aspecto, destacaremos que la población objeto de estudio a la hora de desarrollar todas las escalas o algoritmos son mujeres a excepción del Fracture risk index, el Q fracture score y el FRAX en el que también se incluyeron hombres <sup>(98,103,106)</sup>. A la hora de tener en cuenta los factores de riesgo, unos modelos se centran en aspectos epidemiológicos, otros funcionales y otros en comorbilidades.

## **I.7 Escala de predicción de riesgo FRAX**

De todos los modelos anteriores, destacaremos, por su universal utilización y por ser el modelo en el que se centra el análisis de esta tesis doctoral, la escala de predicción de riesgo FRAX (acrónimo del inglés Fracture Risk Assessment tool). Desarrollada por Kanis, de la Universidad de Sheffield en 2007, <sup>(98,99,100,101,110,111)</sup> y que es el modelo de predicción homologado por la OMS. Es una herramienta que estima el riesgo de fractura de cadera y de fractura osteoporótica principal (vertebral clínica, cadera, antebrazo y húmero) a diez años. Para ello, barema un total de 12 factores de riesgo (11 si se considera la relación entre el peso y la talla) que tienen diferente peso a la hora del análisis de los cálculos finales <sup>(110,111)</sup>.

Los factores de riesgo de fractura que se evalúan en el algoritmo de riesgo FRAX son los siguientes:

- \* Edad: el modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará las probabilidades referidos a esos límites etarios.
- \* Sexo: varón o mujer.
- \* Talla (cms.)
- \* Peso (Kgs.): éste y el anterior, necesarios para el cálculo del IMC.

- Introducción -

- \* Antecedente de fractura previa: Hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido (si/no).
- \* Padres con fractura de cadera: historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente (si/no)
- \* Tabaquismo activo (si/no)
- \* Padecer una artritis reumatoide (si/no)
- \* Uso de corticoides: Se considera que existe consumo de glucocorticoides cuando el paciente los está tomando en el momento actual o los ha tomado durante más de tres meses a una dosis equivalente a 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalentes de otros corticosteroides) (si/no)
- \* Osteoporosis secundaria: cuando el paciente tiene un trastorno fuertemente asociado a osteoporosis. En esta definición se incluye la diabetes tipo I (insulino-dependiente), la osteogénesis imperfecta del adulto, el hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, el hipogonadismo o la menopausia prematura (<45 años), la malnutrición o la malabsorción crónicas y la hepatopatía crónica.
- \* Alcohol: ingesta de 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño mediano (120 ml), o 1 copa de aperitivo (60 ml) (ver también notas sobre factores de riesgo) (si/no)

- Introducción -

\* DMO en el cuello femoral: Aunque el FRAX admite el cálculo con o sin DXA, en caso de disponer de ésta, se puede introducir el valor de la DMO de cuello de fémur medida en  $\text{grs}/\text{cm}^2$ . Alternativamente se puede introducir el índice T basado en los valores de referencia del NHANES III para mujeres. En pacientes sin datos de DMO, se debe dejar el campo vacío. Cuando no se introduce la DMO, el modelo calcula el riesgo sustituyéndola por el índice de masa corporal.

Cada uno de los factores de riesgo referidos tiene un peso específico diferente a la hora de realizar el cálculo del riesgo de fractura. De esta forma, el antecedente personal de fractura de bajo impacto, el antecedente de fractura de cadera en familiares de primer grado y el consumo de glucocorticoides son considerados como los más trascendentes para cada grupo de edad. Junto con esto, el riesgo de fractura global es mayor si se suman, en un mismo individuo, más factores de riesgo de los anteriormente expuestos.

A la hora de realizar el cálculo del riesgo una vez que se conocen todas estas variables, también es de capital importancia tener en cuenta el país de origen del sujeto a estudio, debido a que la procedencia no se considera como un factor de riesgo pero sí que modifica los cálculos en función de las características epidemiológicas de cada país. Se calculó la incidencia de fractura de cadera en cada país a través de estudios poblacionales. En el caso de España, los datos se extrajeron de cinco estudios realizados en Barcelona

- Introducción -

(1984), Sevilla y Madrid (1989), Canarias (1990), Zamora (1991) y Cantabria (2006) (44,112).

En la **Figura 11** se representa la herramienta FRAX desarrollada por Kanis para la estimación de riesgo de fractura osteoporótica ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).

**Figura 11:** Herramienta FRAX on-line para el cálculo de riesgo de fractura osteoporótica en función de los factores de riesgo.

The image shows the FRAX online tool interface. At the top, there is a red header with the FRAX logo and the text "Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)". Below the header is a navigation bar with links for "Inicio", "Herramienta de Cálculo", "Tablas", "FAQ", and "Referencias", along with a language dropdown menu set to "Español". The main heading is "Herramienta de Cálculo". Below this, there is a prompt: "Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO." The form is divided into several sections: "Pais: España", "Nombre/DNI:", and "Sobre los Factores de riesgo". The "Cuestionario:" section contains 12 questions: 1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento; 2. Sexo (Hombre/Mujer); 3. Peso (kg); 4. Estatura (cm); 5. Fractura Previa; 6. Padres con fractura de cadera; 7. Fumador Activo; 8. Glucocorticoides; 9. Artritis Reumatoide; 10. Osteoporosis Secundaria; 11. Alcohol, 3 o más dosis por día; 12. DMO de Cuello Femoral. There are "Borrar" and "Calcular" buttons. On the right side, there are "Weight Conversion" and "Height Conversion" sections with input fields and "Convert" buttons. At the bottom right, there is a box with the number "00094542" and the text "Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011".

### **I.7.1 Diseño de la escala FRAX**

La escala FRAX se desarrolló a través de los datos que se obtuvieron de nueve estudios de cohortes que incluyeron un total de 59.232 pacientes. La mayoría eran mujeres, concretamente el 74% y se analizaron los distintos factores de riesgo y la incidencia de fracturas. Además de calcular la prevalencia de cada uno de estos factores, se registró el peso y talla de cada uno de los participantes y la DMO. Durante el seguimiento de esos pacientes se notificaron un total de 3495 fracturas por fragilidad, de las cuales 974 fueron de cadera<sup>(113)</sup>.

La asociación de los factores de riesgo con la fractura de cadera o la osteoporótica global se analizó por medio de un modelo de regresión de Poisson en cada una de las nueve cohortes a estudio. Los resultados obtenidos fueron expresados como gradiente de riesgo, lo que se traduce como incremento del riesgo de fractura por desviación estándar en el score de riesgo. La utilización de la regresión de Poisson permite ponderar cuándo sucede la fractura y la muerte de forma continua en el tiempo y considerar el impacto de los factores de riesgo de fractura sobre la mortalidad<sup>(113)</sup>.

A partir de este modelo de regresión, se establecieron 4 modelos matemáticos distintos:

- Riesgo de presentar una fractura osteoporótica principal (incluyendo fractura vertebral clínica, fractura de cadera, antebrazo y de húmero

- Introducción -

proximal) sin inclusión de la DMO en el algoritmo diagnóstico.

- Riesgo de presentar una fractura de la cadera sin inclusión de la DMO en el algoritmo diagnóstico.
- Riesgo de presentar una fractura osteoporótica principal con inclusión de la DMO en el algoritmo diagnóstico.
- Riesgo de presentar una fractura de la cadera con inclusión de la DMO en el algoritmo diagnóstico.

En los 4 modelos, la escala estima un riesgo absoluto de fractura a los 10 años.

Los datos que aportan los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de fractura de la cadera son altamente fiables, ya que habitualmente todos los pacientes con este tipo de fractura ingresan en un hospital y el diagnóstico es registrado minuciosamente. Por el contrario, los pacientes con fracturas del húmero o del antebrazo no precisan ingresar en la mayoría de las ocasiones y reciben tratamiento de forma ambulatoria, por lo la valoración epidemiológica resulta más incierta. Aún más, la incidencia de fractura vertebral varía sensiblemente según el criterio diagnóstico aplicado (clínico, radiológico o morfométrico) y de nuevo, especialmente en el caso de las fracturas vertebrales clínicas, su epidemiología no es bien conocida.

Los mejores datos epidemiológicos sobre las fracturas osteoporóticas proceden de Malmö, Suecia. Sin embargo la mayoría de los países incorporados al FRAX, incluida España, disponen únicamente de datos epidemiológicos fiables de fractura de la cadera, por lo que el riesgo de fractura osteoporótica global se ha estimado utilizando la relación edad-específica entre incidencia de fractura global y de fractura de la cadera de Malmö.

Por lo tanto, el modelo matemático calcula el riesgo de fractura global mediante proporciones universales con el riesgo de fractura de la cadera, pero utiliza índices de fractura de la cadera y mortalidad específicos de cada país (112).

### **I.7.2 Ventajas de su utilización**

Desde su implementación en el año 2007 para la práctica clínica diaria el FRAX se ha convertido en una herramienta muy útil para el médico a la hora de predecir el riesgo de producirse una fractura osteoporótica en un individuo determinado.

Debido a su fácil acceso a través del soporte informático en internet, la escala puede utilizarse de forma conjunta entre el médico y los pacientes para intentar exponer cuales son los factores de riesgo para el desarrollo de la fractura e intentar corregir aquellos en los que se puede actuar (los considerados modificables). Además, también facilita el entendimiento de lo

## - Introducción -

que constituye el riesgo por parte del paciente al utilizarse en términos absolutos, que es la probabilidad de presentar una fractura en un período de tiempo determinado.

Al emplearse datos primarios que han sido extraídos de las cohortes poblacionales, para su diseño optimiza la precisión con la que se calcula el riesgo de fractura, pues hace posible la interacción de cada uno de los factores de riesgo a estudio con la fractura, siendo de especial importancia este hecho en aquellos que constituyen variables continuas: la DMO, la edad y el IMC<sup>(112)</sup>.

El modelo de regresión de Poisson, empleado para la confección de dicha escala, hace posible estimar cuando sucede la fractura y la muerte de forma continua en el tiempo y analiza el impacto de cada uno de los factores reseñados sobre la mortalidad<sup>(114)</sup>.

En cuanto a su utilidad a la hora de aplicarlo en la actividad asistencial diaria, el FRAX puede tener usos diversos<sup>(112)</sup>:

- Estimación del riesgo de padecer una fractura osteoporótica sin necesidad de disponer de datos de la DMO.
- Selección de pacientes en función a factores de riesgo para su implementación en ensayos clínicos.
- Cuantificar el coste-efectividad diagnóstico y terapéutico.

### **I.7.3 Desventajas de su utilización**

Como ya se comentado, la confección de la escala FRAX estuvo sujeta a una deficiente recogida de los datos, principalmente cuando se trataba de fracturas diferentes a las de cadera. Existieron algunos fallos en el diseño de la misma: el concepto de fractura osteoporótica no fue uniforme para todas las cohortes incluidas en la herramienta; solamente se incluyeron fracturas vertebrales con expresión clínica mientras que se obviaron aquellas con expresión radiológica pero que cursaron de forma asintomática <sup>(112)</sup>; la estimación del riesgo de fractura global basándose en los datos de fractura de cadera no parece del todo exacta. En este sentido podemos referirnos a los datos publicados por los investigadores de la cohorte ECOSAP <sup>(115)</sup>, en la que se demostró que, aunque los cálculos del riesgo de fractura de cadera en una cohorte española sí se asemejaban a lo esperable, el riesgo de fractura global sufría una infraestimación manifiesta. En el mismo sentido que los hallazgos obtenidos en el ECOSAP, se encuentran los de la cohorte FRIDEX <sup>(110)</sup>, integrada por mujeres mayores de 50 años y residentes en Cataluña a las que se sometió a un período de seguimiento de 10 años. Se objetivó como dato relevante que la utilización del FRAX sin datos de DMO demostraba una pobre capacidad discriminativa para fractura principal y que sus resultados en el caso de la fractura de cadera se asemejaban más a los esperables en la población estudiada.

Además, existen otros motivos que pudieran afectar a los resultados obtenidos en la predicción de riesgo e infraestimar, de esta forma, el riesgo de

fractura osteoporótica global. En primer lugar, el emplear en el cálculo del IMC la altura actual y no la máxima que alcanzó el paciente tras el cese del crecimiento puede hacernos obtener valores de IMC más altos (al actuar la estatura como denominador) y producir así una infraestimación de los resultados.

En segundo lugar, se sabe con certeza que el riesgo de fractura es mayor en relación al número y gravedad de las fracturas experimentadas, así como con la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides y la exposición al tabaco y alcohol, todos ellos factores dosis dependientes. El FRAX asume una exposición intermedia, de tal manera que puede conducir también de esta forma a restar más influencia a estos factores que la que realmente tienen.

En tercer lugar, debido a la ya mencionada deficiente recolección de los datos clínicos, en el FRAX no se han tenido en cuenta algunos factores de riesgo que también pueden influir de forma muy relevante en el momento de la estimación del riesgo. Dentro de estos, mencionaremos el nivel de actividad física, el déficit de vitamina D, la exposición previa a tratamientos frente a la osteoporosis, el consumo de otros fármacos que conllevan a una pérdida de masa ósea, la frecuencia de caídas, los marcadores séricos del metabolismo óseo, etc <sup>(112)</sup>.

## - Introducción -

En cuarto y último lugar, aunque un individuo concreto sea portador de más de una condición que conlleve a una osteoporosis secundaria (como por ejemplo hipertiroidismo y malabsorción) la escala sólo lo puntúa como si sufriera una, con lo que de esta forma también tiende a estimar a la baja el cálculo final.

Por tanto, en síntesis y a pesar de las limitaciones derivadas de su diseño y ya comentadas, existen dudas de que el FRAX pueda constituir un elemento de utilidad en la práctica, al menos en España.



## **II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**



## **II.1 Justificación del estudio**

El modelo FRAX es un algoritmo informático creado para la predicción del riesgo absoluto de fracturas osteoporóticas a 10 años de hombres y mujeres entre 40-90 años. Se basa en una fórmula aritmética (no disponible públicamente) que combina el peso de diferentes factores de riesgo clínico, y a dicho cálculo se pueden añadir o no los valores de densidad mineral ósea del cuello del fémur. Para expresar el riesgo de fractura, ésta se agrupa en dos categorías: fractura de cadera y fracturas osteoporóticas principales, categoría que, además de la fractura de cadera, incluye las fracturas vertebrales clínicas, las fracturas humerales proximales y las fracturas de Colles o de antebrazo distal. Este modelo fue desarrollado con el auspicio de la OMS en el Centro de Enfermedades Metabólicas Óseas de la Universidad de Sheffield (Reino Unido), y ha utilizado 9 cohortes poblacionales distintas (EE.UU., Asia, Australia y Europa, incluyendo a España). Hasta la fecha se han creado 58 modelos ajustados para 53 países incluyendo la mayoría de países de Europa y Norteamérica, pero también del resto de continentes.

Los estudios de validación del modelo FRAX en la población española han mostrado una tendencia discordante, ya que se observa una infraestimación de las fracturas esperadas frente a las observadas, especialmente en las fracturas principales, mientras que los resultados en las de cadera son más coincidentes. Las hipótesis para explicar esta discordancia, podrían guardar relación con el hecho de que la versión española para calcular el riesgo a 10 años de fractura principal utiliza datos extrapolados de la cohorte

- Justificación e hipótesis del estudio -

original de Malmö (Suecia), mientras que para el cálculo del riesgo de fractura de cadera utiliza datos propios. Otras explicaciones para estas disparidades podrían ser el diferente riesgo basal de osteoporosis en cada cohorte, la pérdida de casos durante el seguimiento, y también el escaso número de fracturas totales observadas.

Otros de los problemas del FRAX es que esta escala no utiliza factores de riesgo de fractura osteoporótica como por ejemplo las caídas, los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea, los niveles séricos de vitamina D y PTH, el valor de DMO en localizaciones distintas del cuello femoral, etc.

Por todo ello, nos hemos planteado aplicar el modelo FRAX español a una cohorte prospectiva de nuestro país (la cohorte Camargo) y comparar sus resultados con los obtenidos de aplicar a la misma cohorte otros modelos europeos del FRAX, concretamente el del Reino Unido, que presenta una tasa de incidencia intermedia de fracturas.

## **II. 2. Hipótesis**

Por tanto, la hipótesis que se desea comprobar es que la escala FRAX predice bien el riesgo de fractura de cadera en las mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años de edad de nuestra región, pero infraestima el riesgo de fractura principal y que la inclusión de otros factores de riesgo como la DMO y las caídas, podría mejorar la capacidad predictiva de la herramienta.



### **III. OBJETIVOS**



### **III. Objetivos**

De acuerdo con lo expuesto, los objetivos que nos planteamos en esta tesis son los siguientes:

#### **III.1 Objetivo principal**

Determinar la capacidad de la versión española del FRAX de predecir el riesgo de fractura osteoporótica en mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años de nuestra región (la cohorte Camargo).

#### **III.2 Objetivos secundarios**

1. Describir el riesgo basal de fractura de cadera y fractura principal según el modelo español del FRAX en las personas incluidas en la cohorte Camargo.
2. Comparar estos resultados con los obtenidos al aplicar el modelo británico del FRAX a esta misma cohorte.
3. Determinar los posibles cambios en el riesgo de fractura al utilizar el FRAX con o sin DXA.
4. Conocer la prevalencia de otros factores de riesgo no incluidos en la herramienta FRAX y determinar si existe relación entre algunos de ellos y el riesgo de fractura obtenido mediante esta escala.

**- Objetivos del estudio -**

5. Conocer la incidencia de fractura osteoporótica en las personas de nuestra cohorte.
6. Comparar la capacidad predictiva y discriminativa de la versión española y la británica, con y sin DMO, en las personas incluidas en nuestro estudio.
7. Determinar si la inclusión de otros factores de riesgo, como la DMO lumbar y las caídas, mejora la capacidad discriminativa de la herramienta.



## **IV.MATERIAL Y MÉTODOS**



## **IV.1 Diseño general del estudio**

Considerando los objetivos principales de esta tesis y sus diferentes objetivos secundarios, se ha elegido inicialmente un diseño de estudio de tipo descriptivo transversal, anidado en una cohorte poblacional (la Cohorte Camargo), dado que es el más adecuado para estimar la prevalencia de un determinado proceso y las variables con las que se asocia. Posteriormente se ha realizado un estudio longitudinal prospectivo, con el que se ha pretendido evaluar la relación entre alguna de estas variables con la incidencia de fracturas osteoporóticas en esta población tras el período de seguimiento.

Por tanto, dentro de la población participante en el estudio hemos establecido dos grupos:

- Estudio transversal
- Estudio longitudinal

## **IV.2 Estudio transversal**

### **IV.2.1 Sujetos del estudio**

La población a estudio se ha establecido con los participantes incluidos en la Cohorte Camargo, un total de 3083 personas. Este es un estudio de cohortes prospectivo, de base comunitaria, iniciado en el año 2006 y diseñado para evaluar la prevalencia de enfermedades metabólicas óseas y de los

## - Material y métodos -

factores de riesgo de osteoporosis y las fracturas por fragilidad, en mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años, atendidos en un único centro de salud de Cantabria, el Centro de Salud de Camargo.

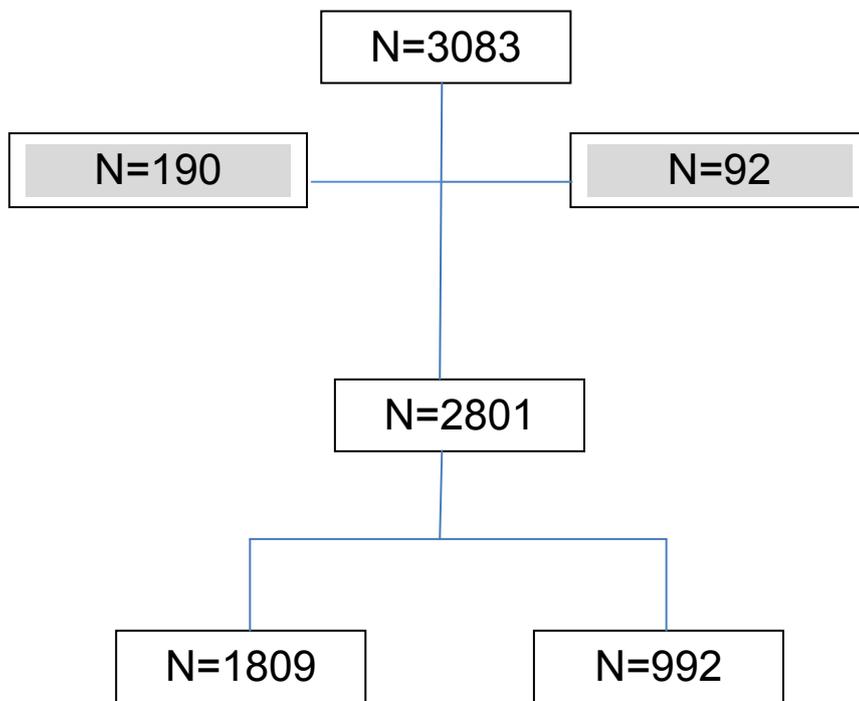
Este centro de salud está situado en el Ayuntamiento de Camargo (Cantabria), el cual tiene una población mayor de 50 años de 8.561 personas, de las cuales 3.903 son varones y 4.658 mujeres, de acuerdo con la base de datos de la Tarjeta Sanitaria de la Gerencia de Atención Primaria del Servicio Cántabro de Salud, -GAP 1- Santander. La población incluida en la cohorte es la asignada al cupo de ocho médicos de familia, lo que supone aproximadamente el 50% de la población mayor de 50 años del Ayuntamiento de Camargo (1.951 varones y 2.323 mujeres). Todos los participantes son de raza blanca como la mayoría (>95%) de la población de Cantabria. En el proyecto participan médicos de familia del Centro de Salud de Camargo y especialistas de la Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. El Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria aprobó el protocolo de este estudio.

Del estudio objeto de esta Tesis Doctoral se excluyeron 92 sujetos inmovilizados, definidos como aquellos incapacitados para realizar desplazamientos de forma autónoma y para realizar las actividades básicas de la vida diaria, y que se habían reclutado en la misma Cohorte dentro de un subestudio para analizar los niveles de 25(OH)D en dicha población. Además dado que se pretendía evaluar el comportamiento de la herramienta FRAX, se

- Material y métodos -

excluyeron también aquellos sujetos que carecían de estudio densitométrico en cuello femoral (n=190). Así, la muestra la forman un total de 2801 sujetos consecutivos (1809 mujeres postmenopáusicas sin menstruación durante al menos 12 meses, y 992 varones de 50 o más años de edad), que acudieron al Centro de Salud por cualquier motivo y fueron incluidos en el estudio (**figura 12**) después de dar su consentimiento informado por escrito (**ANEXO. 1**).

**Figura 12:** *Sujetos participantes en el estudio.*



#### IV.2.2 **Ámbito del estudio**

La Cohorte Camargo, dentro de la cual están incluidos los sujetos de este estudio, ha sido formada dentro del ámbito de la Sanidad Pública, en la Zona de Salud de Camargo (Cantabria, España), dentro de la cual se encuentra prácticamente inscrita toda la población dado su carácter obligatorio en nuestro país.

El municipio de Camargo tiene una extensión de 36,77 Km<sup>2</sup> y tenía según el Censo Municipal del año 2003 una población total de 25.676 habitantes (datos de cuando se formó la cohorte), los cuales representan el 0,69% del territorio y el 4,2% de la población de la Comunidad Autónoma de Cantabria. Este municipio se encuentra situado en el paralelo 43 y cuenta con un clima húmedo y templado claramente influenciado por su situación costera.

Aunque puede considerarse un municipio urbano si atendemos al número de habitantes, dotación de servicios y proximidad a la capital de la Comunidad Autónoma, sigue conservando un carácter mixto urbano-rural. Cuenta con dos núcleos urbanos principales que suponen el 27,8% de la superficie y el 71,7% de la población y seis rurales con el 72,2% de la superficie y el 28,3% de la población. En estudios previos se ha comprobado que los datos demográficos y socioeconómicos de esta población son similares a las del conjunto de la población de Cantabria <sup>(116)</sup>. En la **figura 13** se muestra el término municipal de Camargo dentro de la Comunidad Autónoma de Cantabria.

**Figura 13:** Situación del término municipal de Camargo dentro de Cantabria



#### IV.2.3 Variables estudiadas

En la visita basal (en el Centro de Salud) todos los sujetos fueron entrevistados por los investigadores, mediante una historia clínica estructurada, a través de un cuestionario informatizado, recogiendo variables demográficas, antropométricas y clínicas relacionadas con el metabolismo óseo y mineral (**ANEXO. 2**).

Posteriormente fueron remitidos a la Unidad de Metabolismo Óseo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para la realización de los siguientes estudios complementarios (**figura 14**):

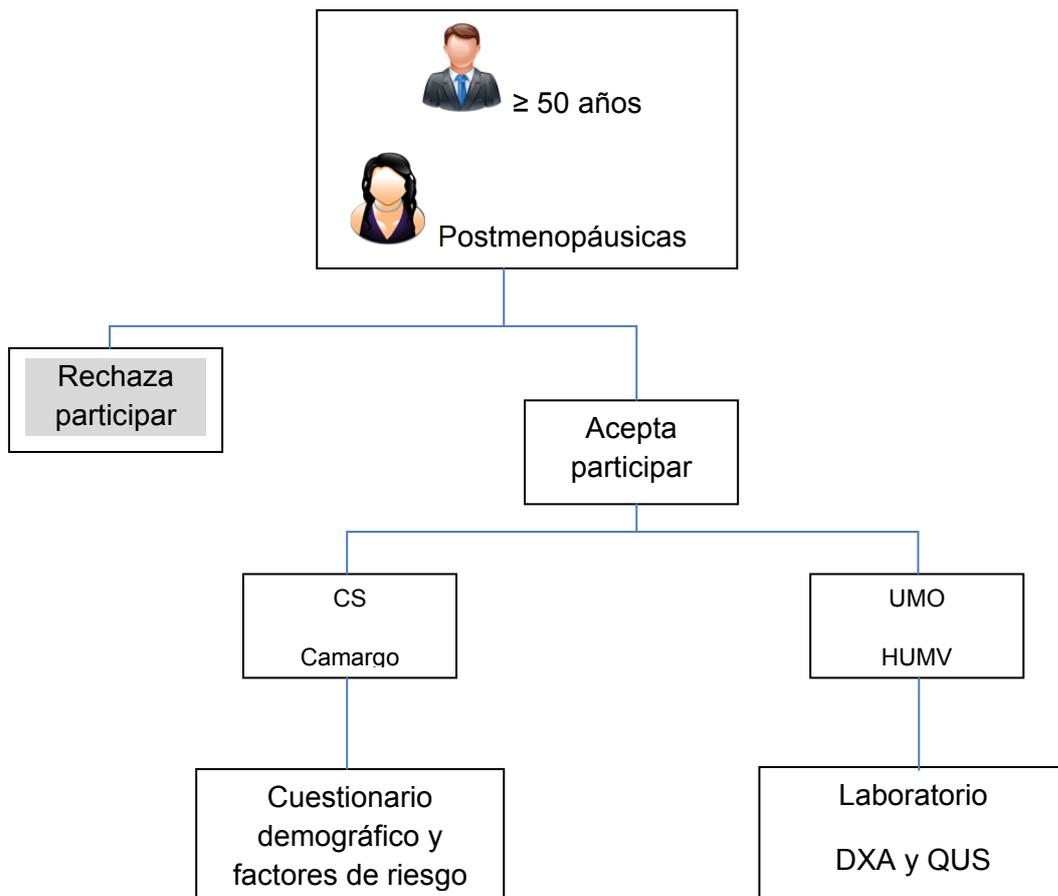
- Estudio de laboratorio: hemograma, bioquímica básica y relacionada con el metabolismo mineral (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], parathormona [molécula

- Material y métodos -

intacta –PTHi-], el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I [PINP] y el el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 [ $\beta$ -CTX]).

- Estudio radiológico (radiografía lateral de columna dorsal y lumbar).
- Estudio densitométrico (densitometría ósea de columna lumbar y de cadera -cuello femoral y cadera total-) mediante DXA.
- Estudio ultrasonográfico cuantitativo (QUS).

**Figura 14:** Esquema general de estudio de la población incluida.



#### IV.2.3.1 Variables demográficas

En este apartado se recogieron los datos referentes a:

- Datos de filiación: incluyendo nombre y apellidos, edad y fecha de nacimiento, y sexo (varón, mujer).

- Perfil personal y social: subdividido en cuatro apartados:

a) *Estado civil*: variable integrada por cinco categorías: soltero, casado, viudo, divorciado/separado, religioso.

b) *Nacionalidad y origen étnico*: variable integrada por siete categorías: Europeo, Norteafricano, Asiático, Sudamericano, no inmigrante, de raza negra, y otros.

c) *Nivel de estudios*: esta variable está subdividida en seis categorías: estudios primarios, secundarios, universitarios, formación profesional, sin estudios, otros.

d) *Actividad laboral*: para la correcta clasificación se utilizó la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO 88), la cual consta de 10 grandes grupos de ocupaciones <sup>(117)</sup>, a los que hemos añadido tres grupos (jubilado, ama de casa, en paro) los cuales no estaban incluidos.

#### IV.2.3.2 Variables clínicas

Se consideran dentro de esta variable todos los hábitos, enfermedades, y tratamientos que tienen, de alguna manera, relación con las enfermedades del metabolismo óseo y mineral, y con especial atención a los principales factores de riesgo de osteoporosis.

1. Hábitos: dentro de este apartado se han considerado varios subgrupos:

a) *Hábitos tóxicos* donde se han recogido: a) ingesta de alcohol: las personas se dividieron en consumidoras, no consumidoras y ex-bebedoras, registrándose el número de gramos etanol/día y los años de consumo. Se consideró consumidores de alcohol a los sujetos que ingerían más de 20 gr. diarios de alcohol; b) consumo de tabaco: las personas se dividieron en fumadoras (fumador en el momento del estudio o hasta menos de dos años antes), no fumadoras y ex-fumadoras (más de dos años sin fumar), registrando el número de cigarros/día y los años de consumo de tabaco; c) ingesta de café: considerando dos posibilidades, si y no, y registrando en número de tazas al día y los años de consumo.

b) *Hábitos dietéticos*: a todos los sujetos se les interrogó sobre la ingesta de calcio en productos lácteos mediante un cuestionario semicuantitativo <sup>(118)</sup>, registrando el número de unidades de lácteos que tomaban al día, y el consumo diario en mg/día. En la **figura 15**, se representan los lácteos de la dieta considerados en unidades y en mg.

**Figura 15:** Cantidad (mg) de calcio en los productos lácteos.

Leche entera o desnatada (1 vaso)	250 mg
Leche suplementada (1 vaso)	400 mg
Yogurt (125 ml)	200 mg
Queso curado (50 g)	200 mg
Queso fresco (50 g)	100 mg
Natillas (200 ml)	200 mg
Batido (200 ml)	200 mg
Flan (100 ml)	100 mg

c) Actividad física: se clasificó en tres niveles: alto (practicar algún deporte o andar más de seis horas a la semana), moderado (realizar las actividades básicas de la vida diaria, pasear, salir de compras, pero sin llegar a realizar ejercicio vigoroso), o sedentario (salir en contadas ocasiones de su domicilio o realizar vida sillón-cama).

2. Antecedentes personales: para la obtención de estos datos se recurrió a la memoria histórica del paciente y además se tuvieron en cuenta los antecedentes recogidos en la historia clínica personal del Centro de Salud. Este apartado lo podemos subdividir en cuatro subgrupos:

- Material y métodos -

- a) Diagnóstico previo de osteoporosis realizado mediante densitometría.
  
- b) Historia de fracturas previas ocurridas después de los 40 años y en ausencia de traumatismo que las justifique, recogiendo sobre todo las ocurridas en vértebras, cadera, antebrazo y húmero, aunque también se recogieron las acaecidas en tibia, peroné y costillas.
  
- c) Presencia de enfermedades con influencia en el metabolismo óseo y mineral como hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia renal crónica (definida como una cifra de creatinina sérica superior a 1,7 mg/dl), hipogonadismo (solo en varones), malabsorción intestinal, hepatopatías crónicas (**ANEXO. 2**).
  
- d) Presencia de enfermedades concomitantes como diabetes, hipertensión, dislipemia, cardiopatía isquémica, EPOC, artrosis, fibromialgia, enfermedad de Parkinson, demencia, conectivopatías, artritis reumatoide, litiasis renal (**ANEXO. 2**).
  
- e) En las mujeres se recogieron datos de su historia ginecológica valorando tanto la edad de la menarquia como la de la menopausia y los años transcurridos desde esta última; la

- Material y métodos -

presencia de periodos de amenorrea superiores a seis meses; la realización de anexectomía bilateral; el número de embarazos a término; y los meses acumulados de lactancia materna.

3. Tratamientos farmacológicos: se ha valorado la ingesta actual y la ingesta previa de fármacos con influencia en el metabolismo óseo y mineral. De igual manera, que en el apartado anterior, para la obtención de estos datos se ha recurrido a la memoria del paciente y a los datos registrados en su historia personal existente en el Centro de Salud. Entre otros se ha recogido la ingesta de glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, antiarrítmicos, anticoagulantes, ansiolíticos, antidepresivos, L-tiroxina, anticomiciales, PTH, antirresortivos, estroncio, terapia hormonal sustitutiva (THS), calcio, vitamina D. En cuanto a la toma de antirresortivos y de otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, se ha considerado el tiempo, en meses, que el sujeto ha estado tomándolos (**ANEXO 2**).
  
4. Antecedentes familiares: también se han recogido los antecedentes familiares de interés para el estudio, esto es, el antecedente de fracturas por fragilidad (especialmente de fractura de cadera) en familiares de primer grado (padre, madre y hermanos).

#### IV.2.3.3 Variables antropométricas

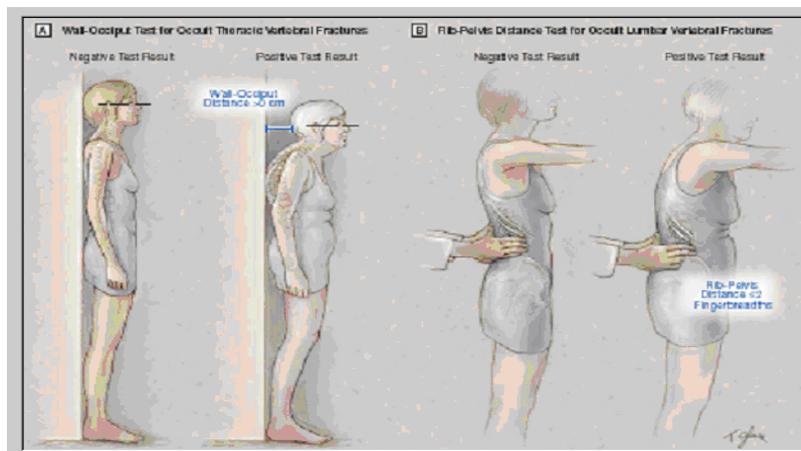
Las variables antropométricas han sido analizadas siguiendo una metodología y un utillaje estandarizado. Dentro de estas variables se han incluido:

- *Peso*: Expresado en Kg y cuantificado con una báscula (precisión 100 gr) estando el sujeto descalzo y con ropa ligera.
- *Talla*: Expresada en cm. La altura se midió con un estadiómetro (precisión 1 cm) estando el individuo descalzo y con los talones juntos.
- *IMC*: Se calculó dividiendo el peso en Kg. entre la altura en metros al cuadrado ( $m^2$ ). Mediante este índice se clasificó a los sujetos en normopeso, sobrepeso y obesidad, de acuerdo con el nomograma de Thomas.
- *Perímetro abdominal*: Expresado en cm y medido utilizando una cinta métrica flexible y milimetrada, con el paciente en bipedestación y sin ropa en la región del abdomen. Se localiza el borde superior de las crestas ilíacas y por encima de ese punto se rodea la cintura, de forma paralela al suelo, con la cinta ajustada pero sin comprimir, al final de una espiración normal.

- Material y métodos -

- *Envergadura*: Expresada en cm. y midiendo la distancia existente entre los extremos de los dedos más largos de ambas manos con los brazos en extensión y colocados a la altura de los hombros, estando la persona en bipedestación con los pies juntos y la espalda apoyada en la pared.
- *Distancia occipucio-pared*: Realizada con el sujeto en bipedestación con los talones juntos y apoyados en la pared, midiendo la distancia que hay entre el occipucio del sujeto y la pared (**figura 16**).
- *Distancia pelvis-costillas*: Para realizar esta medición el sujeto se encuentra en bipedestación y el explorador se sitúa detrás midiendo en traveses de dedos la distancia existente entre el último arco costal y la cresta iliaca (**figura 16**).

**Figura 16:** Esquema del test occipucio-pared y del test pelvis-costilla.



#### **IV.2.4 Cálculo y evaluación de la escala FRAX**

Para evaluar el riesgo de fractura en los individuos de nuestra cohorte, se empleó la escala FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) implementada por la OMS y desarrollada por John Kanis, profesor emérito de la Universidad británica de Sheffield. Constituye una herramienta de acceso libre en Internet ([www.shef.ac.uk/FRAX/tool](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool)) adaptada a los diferentes países de procedencia del individuo a estudio.

Como se ha comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral, La citada escala estima, a través del empleo de los factores de riesgo mejor conocidos para el desarrollo de osteoporosis, el riesgo de fractura principal (vertebral clínica, cadera, antebrazo y hombro) y de fractura de cadera que tiene un sujeto a estudio en los siguientes diez años. El resultado obtenido es una probabilidad que se expresa en porcentaje.

Las valoraciones del riesgo de fractura en las personas de la cohorte de Camargo se llevaron a cabo utilizando la versión española y británica del FRAX con y sin densitometría. A través de la base de datos del estudio, se extrajo toda la información sobre los factores de riesgo necesarios para la estimación de la probabilidad de riesgo de fractura.

## - Material y métodos -

En primer lugar, el género y edad del paciente, excluyendo a aquellas personas menores de 40 años y a los mayores de 90 años. También se introdujeron los parámetros antropométricos esenciales (peso en Kg. y talla en cm.).

A continuación, se recogió la información de los factores clínicos del riesgo de fractura, cuya presencia o ausencia se registra en la escala con una respuesta afirmativa o negativa respectivamente. Por orden de aparición en la escala, estos factores los constituyen los antecedentes personales de fractura previa en el sujeto a estudio (hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un trauma que, en un individuo sano, no se hubiese producido), los antecedentes familiares de fractura de cadera, el hábito tabáquico activo, la toma habitual de glucocorticoides (actual o requeridos durante más de 3 meses a una dosis equivalente o superior a 5 mg de prednisolona al día), estar diagnosticado de una artritis reumatoide o de alguna enfermedad que pueda condicionar una osteoporosis secundaria (en concreto la escala considera la diabetes mellitus tipo 1, la osteogénesis imperfecta del adulto, el hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, el hipogonadismo o la menopausia prematura [<45 años], la malnutrición o la malabsorción crónicas y la hepatopatía crónica) y el consumo activo de alcohol (3 o más dosis diarias).

Finalmente, se consignaron los datos referentes a la DMO tras la realización de la DXA en los individuos objeto de estudio de la cohorte. Se

emplearon los resultados de la DMO en el cuello femoral de cada individuo expresados a través de la medida del índice T. Se realizó, adicionalmente, un cálculo global de la probabilidad de fractura osteoporótica principal y de cadera empleando la escala FRAX sin introducir los datos de la DXA.

#### **IV.2.5 Estudios de laboratorio**

A todos los sujetos se les ha recogido una muestra de sangre, en ayunas, entre las 09:00 y 10:30 horas, para realizar un hemograma, una bioquímica básica (incluyendo calcio total, fósforo, fosfatasa alcalina y albúmina) y una medición en suero de los niveles de 25(OH)D, PTH intacta, PINP y  $\beta$ -CTX.

Tras separar el suero, este se repartió en alícuotas de 0.5 ml que se almacenaron a -40 °C.

##### IV.2.5.1 Determinaciones analíticas habituales

Las determinaciones analíticas habituales -calcio total, fosfato, albúmina, creatinina y fosfatasa alcalina- se han realizado en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla mediante métodos estándar automatizados en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens). La medida de calcio total se corrigió para la concentración de albúmina siguiendo una fórmula previamente publicada <sup>(119)</sup>.

#### IV.2.5.2 Determinaciones específicas de metabolismo óseo

##### **Determinación de 25(OH)D y PTHi**

Las concentraciones séricas de 25(OH)D , y PTH (PTH-intacta) se han llevado a cabo mediante un estudio automatizado de *electroquimioluminiscencia* (ECLIA) (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, GMBH, Mannheim, Alemania).

El Elecsys 2010 (**figura 17**) es un sistema de análisis inmunológico totalmente automatizado, que se basa en la detección por electroquimioluminiscencia de distintos analitos.

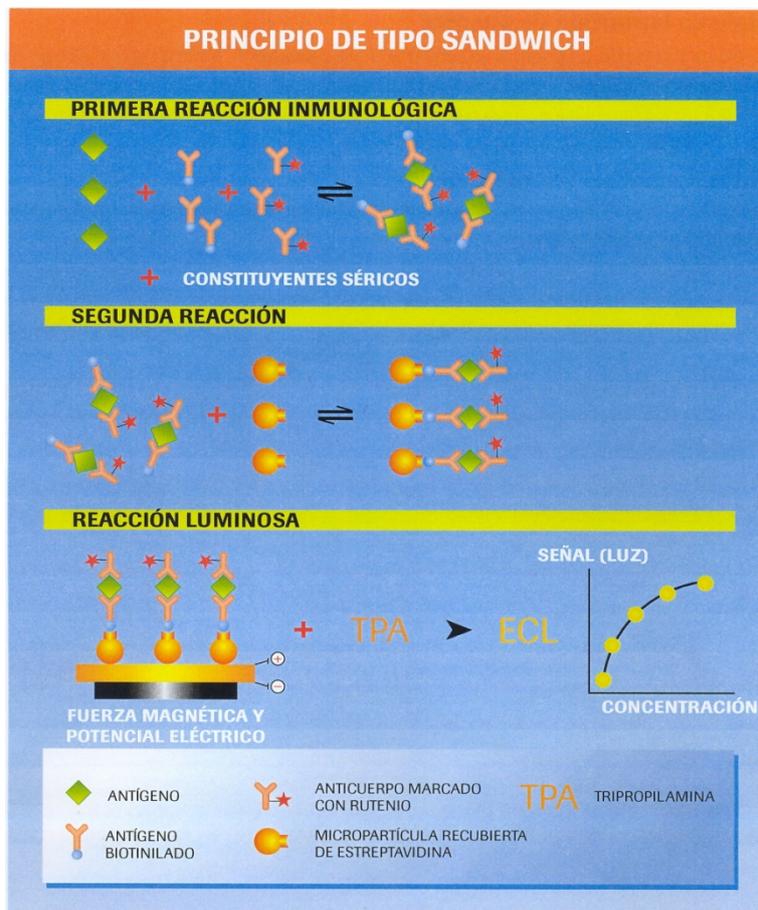
**Figura 17:** *Elecsys 2010.*



- Material y métodos -

Este método de detección está basado en la interacción entre un quelato de rutenio (trisbipiridil-rutenio) y tripropilamina sobre la superficie de un electrodo de platino. El quelato de rutenio produce sales altamente estables que pueden acoplarse fácilmente a muchas especies biológicamente interesantes como proteínas, haptenos, péptidos y ácidos nucleicos. Para desencadenar una reacción electroquimioluminiscente no se requiere más que una simple excitación eléctrica. A continuación, la emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación (**figura 18**).

**Figura 18:** Fundamento del método de electroquimioluminiscencia.



- Material y métodos -

En líneas generales, las determinaciones de los distintos analitos se basan en el principio de ensayo tipo sándwich, en el que un anticuerpo monoclonal biotilado reacciona con una parte de la molécula que queremos medir, y otro anticuerpo marcado con rutenio reacciona con otra parte de dicha molécula. En una segunda incubación, se incorporan micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo analito-anticuerpo biotilado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. Posteriormente, la mezcla de la reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente a través de un lavado, añadiéndose posteriormente tripropilamina. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador (**figura 18**). Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración.

Este tipo de ensayo, pese a no ser enzimático, tiene similitud metodológica con las técnicas de enzimoanálisis.

1. Determinación de PTH: el método para determinar la PTH intacta (PTH<sub>i</sub>) utiliza también el principio de ensayo sándwich, en el que el anticuerpo de ratón biotilado reacciona con el fragmento N-terminal (1-37) y el segundo anticuerpo marcado con rutenio, con el fragmento C-terminal (38-84). Los anticuerpos utilizados en este test reaccionan con epítopes en las regiones de los aminoácidos 26-32 y 37-42. El

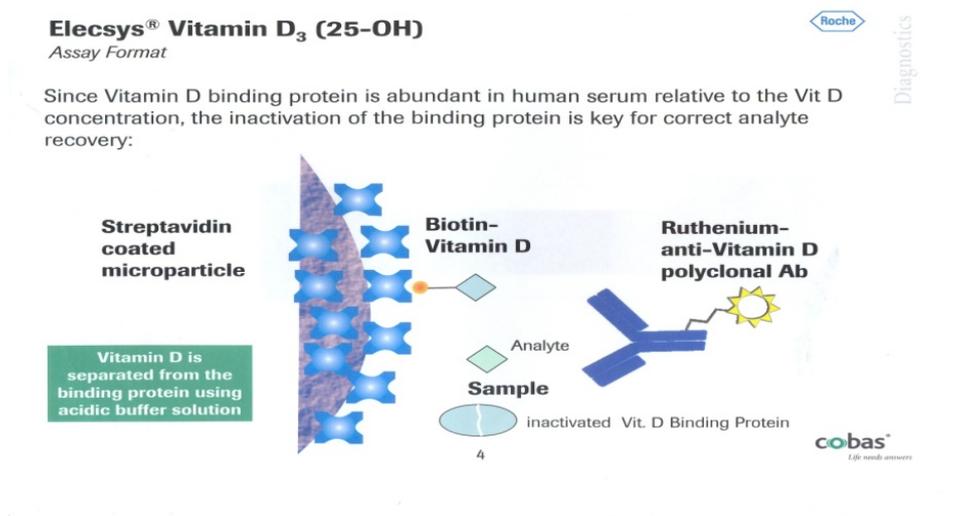
- Material y métodos -

límite de detección de la PTH se situó en 6 pg/ml, oscilando el rango de la normalidad entre 15 y 65 pg/ml, siendo los CV intra e interensayo de 3,4% y 5,9% respectivamente.

2. Determinación de 25(OH)D: la determinación de los niveles de vitamina D se realiza con un anticuerpo policlonal de oveja dirigido contra la 25(OH)D<sub>3</sub>. El ensayo es un poco diferente a los anteriores, dado que en primer lugar debe llevarse a cabo un proceso de extracción con ácido para separar el 25(OH)D<sub>3</sub> de su proteína fijadora (DBP: *Vitamin Binding Protein*). Posteriormente se realiza una primera incubación en la que el 25(OH)D<sub>3</sub> de la muestra compite con la vitamina D marcada con biotina en el complejo contenido en uno de los reactivos (vitamina D-biotina/anticuerpo policlonal específico anti-25(OH)D<sub>3</sub> marcado con rutenio), de manera que la cantidad restante del complejo (vitamina D biotilizada/anticuerpo policlonal específico anti-25(OH)D<sub>3</sub> marcado con rutenio) guarda relación con la concentración del analito en la muestra (**figura 19**). En una segunda incubación, después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

Con este método, los CV intra e interensayo del 25(OH)D fueron del 5% y 7,5%, respectivamente, siendo el límite de detección 4 ng/ml.

**Figura 19:** Esquema de la técnica utilizada para valorar las concentraciones de 25(OH)D. (Proporcionado por Roche diagnostic).



## Determinación del PINP

El método es un ensayo de tipo sándwich en un solo paso basado en la tecnología de estreptavidina-biotina a la que ya nos hemos referido. El anticuerpo biotinilado es un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra PINP purificado, obtenido a partir de líquido amniótico humano. Un segundo complejo de rutenio-anticuerpo monoclonal de ratón se dirige contra otra zona de la molécula de PINP. Este test mide el PINP total. Es decir, tanto las formas triméricas (liberadas al torrente sanguíneo durante la formación del colágeno tipo I) como las formas monoméricas que aparecen tras la degradación del mismo.

## - Material y métodos -

El límite de detección del PINP fue de 5 ng/ml, el rango de referencia 15-78 ng/ml y los coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo del 3,9% y del 4,1% respectivamente.

### **Determinación del $\beta$ -CTX**

Es también un ensayo tipo sándwich que utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón que reconocen los octapéptidos lineales  $\beta$ -8AA (EKAHD- $\beta$ -GGR). El  $\beta$ -CTX presentó un límite de detección de 0,01 ng/ml, situándose el rango de referencia entre 0,112 y 1,018, con unos CV intra e interensayo del 4,2% y del 4,7% respectivamente.

## **IV.2.6 Valoración de la densidad mineral ósea (DMO)**

### **IV.2.6.1. Densitometría ósea (DXA)**

La DMO fue determinada mediante DXA (Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA) a nivel de la columna vertebral (L2-L4), cuello femoral (CF), y cadera total (CT). La precisión in vivo fue de 0.4-1.5% en los diferentes lugares de medición. Los resultados fueron expresados en gramos por centímetro cuadrado ( $\text{g/cm}^2$ ) y T-score (definida como el número de desviaciones estándar [DEs] por debajo del valor medio en mujeres y hombres jóvenes), y Z-score (definida como el número de DEs por debajo del valor medio en mujeres y hombres de la misma edad). Los índices T y Z se calcularon usando la base de datos de referencia del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) para las mediciones de la cadera <sup>(120)</sup>. El control de calidad fue realizado según los estándares habituales <sup>(121)</sup>.

### **IV.2.6.2. Estudio ultrasonográfico (QUS).**

Las mediciones de QUS del calcáneo se realizaron utilizando el Sonómetro Clínico Sahara (Hologic, Bedford, MA, USA). El dispositivo Sahara mide la atenuación del sonido de banda ancha (BUA), expresado en  $\text{dB/MHz}$  y la velocidad de sonido (SOS), medido en  $\text{m/s}$ , en determinados sitios de interés en la zona media del calcáneo derecho. Los valores de BUA y SOS se combinaron para proporcionar el “índice cuantitativo de ultrasonido” (QUI), según la fórmula:  $\text{QUI} = 0.41 * (\text{BUA} + \text{SOS}) - 571$ . La población de referencia (NHANES III) ha sido descrita previamente <sup>(120)</sup>, y arroja resultados similares para la aplicación de valores normativos de las mujeres españolas para el

mismo dispositivo <sup>(122)</sup>. El control de calidad se realizó mediante el análisis proporcionado por el fabricante, previo a la realización de las mediciones.

#### **IV.2.7 Identificación de fracturas vertebrales y no vertebrales**

Las radiografías de columna dorso-lumbar se obtuvieron en la primera visita. Las radiografías torácicas se han centrado en la vértebra T7, y las lumbares en la L3. Las fracturas vertebrales se identificaron según el método semicuantitativo de Genant <sup>(47)</sup>. La altura anterior, media y posterior de cada vértebra se comparó con las demás. La reducción de la misma entre un 20 al 25% se consideró como grado 1; entre 25 y 40% grado 2; y superior al 40% grado 3. Las radiografías fueron revisadas por dos de los investigadores, expertos en osteoporosis, y ciegos a otros datos clínicos de los sujetos estudiados. Las dudas se resolvieron por consenso. Las fracturas no vertebrales clínicas no relacionadas con traumatismos graves, fueron recogidas mediante un cuestionario, y posteriormente confirmadas mediante el examen de la historia clínica o el informe radiológico.

##### **IV.2.7.1 Variables del estudio.**

Las variables que se consideraron en el estudio han sido:

- **Variables demográficas:**
  - Edad: variable cuantitativa (años).
  - Sexo: variable cualitativa dicotómica (1; varón, 2; mujer).

- **VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:**

- Peso: variable cuantitativa (Kg).
- Talla: variable cuantitativa (cm).
- Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa ( $\text{kg/m}^2$ ).

- **VARIABLES CLÍNICAS:**

- Tratamiento con estrógenos: variable cualitativa (1; sí, 2; no). N° de meses de tratamiento: variable cuantitativa.
- Menarquia: variable cuantitativa (años).
- Menopausia: variable cualitativa dicotómica (1; sí, 2; no).
- Edad de menopausia: variable cuantitativa (años).
- Años de menopausia: variable cuantitativa.
- Fractura previa por fragilidad (delimitada como fractura en sujetos >40 años y sin traumatismo que lo justifique): variable cualitativa (1; sí, 2; no).
- Tabaquismo: variable cualitativa (1; sí, 2; no - no fumador en el momento del estudio o hasta menos de 2 años antes -, 3; exfumador - 2 ó más años sin fumar).
- Consumo de alcohol: variable cualitativa (1; sí, 2; no). Gramos/día: variable cuantitativa.
- Consumo de café: variable cualitativa (1; sí, 2; no). N° tazas/día: variable cuantitativa.

- **Material y métodos** -

- Actividad física: variable semicuantitativa (1; sedentarismo/cama-sillón, 2; actividad moderada/actividad normal sin realización habitual de deporte, 3; actividad intensa/práctica habitual de deporte).
  - Ingesta diaria de calcio en productos lácteos: variable cuantitativa (mg/día).
  - Consumo de fármacos con influencia ósea: variable cualitativa (1; sí, 2; no).
  - Enfermedades generales comunes con influencia ósea: variable cualitativa (1; sí, 2; no).
  - Número de enfermedades: variable cuantitativa.
- **Variables densitométricas:**
    - DMO en columna lumbar (L2-L4): variable cuantitativa ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Valorada como índices T o Z: variables cuantitativas.
    - DMO en cuello de fémur: variable cuantitativa ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Valorada como índices T o Z: variables cuantitativas.
    - DMO en cadera total: variable cuantitativa ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Valorada como índices T o Z: variables cuantitativas.
- **Variables de ultrasonidos cuantitativos (QUS):**
    - Velocidad de transmisión de sonido (SOS): variable cuantitativa (m/sg).
    - Pendiente de atenuación de ultrasonido (BUA): variable cuantitativa (dB/MHz).
    - Índice QUI: variable cuantitativa.

## **IV.3 Estudio longitudinal**

### **IV.3.1 Sujetos del estudio y recogida de datos**

Como hemos comentado con anterioridad, las personas de la cohorte han sido seguidas y valoradas en la Unidad de Metabolismo Óseo al menos una vez más durante un período de seguimiento medio de 82 meses (mediana [RIC], 83 [71-95] meses) desde la primera visita. La pérdida de seguimiento fue <5%. En todos los casos se realizó un cuestionario estructurado que incluyó variables demográficas y antropométricas (presión arterial sistólica y diastólica, pulso, peso, talla, IMC y perímetro abdominal). Se consignaron además los nuevos diagnósticos de las enfermedades acaecidas desde la visita basal, los tratamientos recibidos y el número de caídas en el último año. Se realizó una nueva determinación de laboratorio general y específica del metabolismo óseo (PTH, 25OHD y marcadores de remodelado) y se hizo un nuevo estudio mediante DXA y ultrasonidos de calcáneo. Finalmente se realizó una radiografía de columna dorso-lumbar para evaluar la presencia de nuevas fracturas vertebrales.

El doctorando revisó, además, todas las historias clínicas del hospital (informes de Urgencias, hospitalización y consulta, informes e imágenes digitalizadas de estudios radiológicos) y de Atención Primaria (episodios, receta electrónica, radiología e interconsultas) de los pacientes incluidos en el estudio inicial. Esto se realizó a modo de doble control para confirmar la información dada por los sujetos en la visita de seguimiento y para evaluar las radiografías de aquellos que presentaron alguna fractura osteoporótica incidente, también

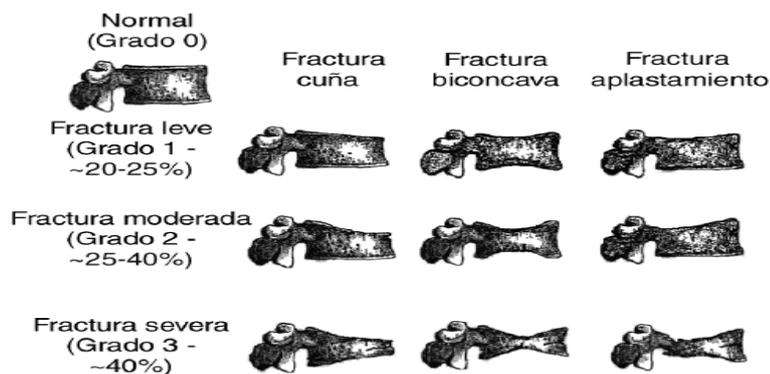
en los sujetos que no acudieron a la visita de seguimiento. La fecha de cierre del estudio longitudinal fue el 15 de marzo de 2015. En el caso de los pacientes que habían fallecido durante el período de seguimiento la fecha del exitus se consideró como fecha final de seguimiento.

### IV.3.2 Definición de nueva fractura vertebral

A fin de documentar la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, se llevó a cabo una segunda radiografía lateral de columna dorso-lumbar con el objetivo de contrastar los hallazgos radiológicos con el estudio basal.

Para establecer el diagnóstico de una nueva fractura vertebral (lo que denominaremos a partir de ahora “fractura incidente”) debía objetivarse una disminución de al menos el 20% de la altura de cualquier cuerpo vertebral considerado como normal en el primer estudio radiológico realizado o, en el caso de tratarse de una vértebra ya fracturada en el estudio transversal (fractura prevalente), evidenciarse una progresión de al menos un grado de ese aplastamiento sirviéndonos de la clasificación de Genant (**Figura 20**)<sup>(47)</sup>.

**Figura 20:** Clasificación de Genant para evaluar el grado de fractura vertebral.



#### **IV.3.2.1 Criterios para establecer el diagnóstico de nueva fractura vertebral**

Para obtener la información necesaria acerca de los datos clínicos y radiológicos que nos orienten hacia el hallazgo de una fractura vertebral incidente nos servimos principalmente de las siguientes fuentes de información clínica:

\* Entrevista personal: en aquellos pacientes que acudieron a la revisión se interrogó sobre la existencia de asistencias médicas secundarias a traumatismos de baja intensidad o caídas desde su propia altura en ese período de tiempo y, si tras los mismos, habían sido diagnosticados de alguna nueva fractura vertebral no conocida en una primera valoración dentro del estudio.

\* Entrevista telefónica: fue necesaria su realización en un escaso número de pacientes que, por unos motivos u otros, no pudieron asistir a la entrevista clínica incluida en el seguimiento.

\* Revisión de la historia clínica digitalizada: en todas las personas de la cohorte se llevó a cabo una revisión de los datos de la Historia Clínica Digitalizada correspondiente al período de seguimiento. Para ello, se analizaron los informes de atención en el servicio de Urgencias en ese período, así como los informes de los ingresos hospitalarios en los diferentes servicios médicos o quirúrgicos y los de las consultas externas. También se valoraron los informes del Servicio de Radiodiagnóstico y las imágenes digitalizadas de los estudios radiológicos. Los datos de Atención Primaria se valoraron también a través del Visor Corporativo del Servicio Cántabro de Salud. Concretamente,

los datos analizados fueron los correspondientes a todos los episodios del paciente (activos o no), el listado de interconsultas, los datos de radiología y la receta electrónica.

Para aceptar la presencia de una nueva fractura vertebral con los datos referidos previamente tenía que haberse constatado la misma en un informe médico de los servicios que asistieron al paciente o estar presente en los estudios radiológicos llevados a cabo con ese menester.

Dado que la escala FRAX considera las fracturas vertebrales clínicas y no radiológicas dentro del grupo de fracturas osteoporóticas principales, se decidió no hacer constar la fractura vertebral en los cálculos de la probabilidad de fractura en la escala, dado que es imposible estimar con precisión el número real de fracturas vertebrales clínicas sufridas por los participantes de la Cohorte Camargo. Sin embargo, si se describió la incidencia de fracturas vertebrales radiológicas.

#### **IV.3.3 Fracturas no vertebrales**

Durante las visitas de seguimiento se interrogó a las personas que conforman la cohorte acerca de la presencia de alguna caída o nueva fractura no vertebral desde la última visita realizada. Dentro de todas ellas, se tomaron en consideración solamente las fracturas secundarias a un traumatismo de baja intensidad (por ejemplo, caídas desde la bipedestación con los pies apoyados en el suelo) excluyéndose del análisis las fracturas patológicas, las que afectaron a otros territorios corporales (cráneo, cara, metacarpianos, metatarsianos y falanges de manos y pies) y las que fueron a consecuencia de

un impacto de alta energía ( caídas desde una altura mayor a la propia, accidentes de circulación , impactos con objetos en movimiento...).

Se siguió la misma metodología que en el caso de las fracturas no vertebrales para confirmar el diagnóstico de una fractura no vertebral incidente.

#### **IV.3.4 Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la población a estudio, calculando las frecuencias y los porcentajes de las variables categóricas. Las variables cuantitativas se expresaron como  $\text{media} \pm \text{DE}$  o como mediana y rango intercuartílico en función del criterio de normalidad. Las asociaciones entre las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de  $\chi^2$  y para evaluar la relación entre las variables cuantitativas se utilizó la  $t$  de Student o la  $U$  de Mann-Whitney. Para valorar las diferencias en la distribución de una variable cuantitativa en función de distintas categorías definidas por una variable cualitativa, se empleó la prueba ANOVA o su correspondiente no paramétrica (Kruskall-Wallis). Las correlaciones entre variables se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ).

El número de fracturas esperadas se analizó de acuerdo con la estimación del riesgo de fractura a 10 años calculado mediante la herramienta FRAX para cada participante en el estudio (suma de la probabilidad individual de fractura de todos los participantes/100).

## - Material y métodos -

La capacidad global de predicción del modelo FRAX se calculó mediante el análisis de la razón entre las fracturas observadas y las esperadas, de modo que si dicho cociente es superior a la unidad, el modelo infraestima y si es inferior, sobreestima el riesgo de fractura. Adicionalmente se obtuvo el número de fracturas observadas y esperadas para cada decil de probabilidad de fractura estimada por la herramienta FRAX.

Para calcular la capacidad discriminativa de la escala FRAX se empleó el área bajo la curva ROC (AUC-ROC) y su intervalo de confianza al 95%, que se calculó mediante *bootstrap* con 1000 replicaciones. Las curvas ROC se obtuvieron a través de una regresión logística condicional empleando la fractura principal y la de cadera como variables dependientes y el riesgo anualizado de fractura, obtenido mediante la aplicación de la escala FRAX, como regresor.

La probabilidad acumulada de fractura y su intervalo de confianza al 95%, se expresó de forma gráfica y se analizó mediante el método de Nelson-Aalen, en el total de la población y en ambos sexos.

En todos los cálculos se consideró un nivel de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los paquetes SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, USA) y STATA 12/SE (Stata Corp., CollegeStation, TX, USA).



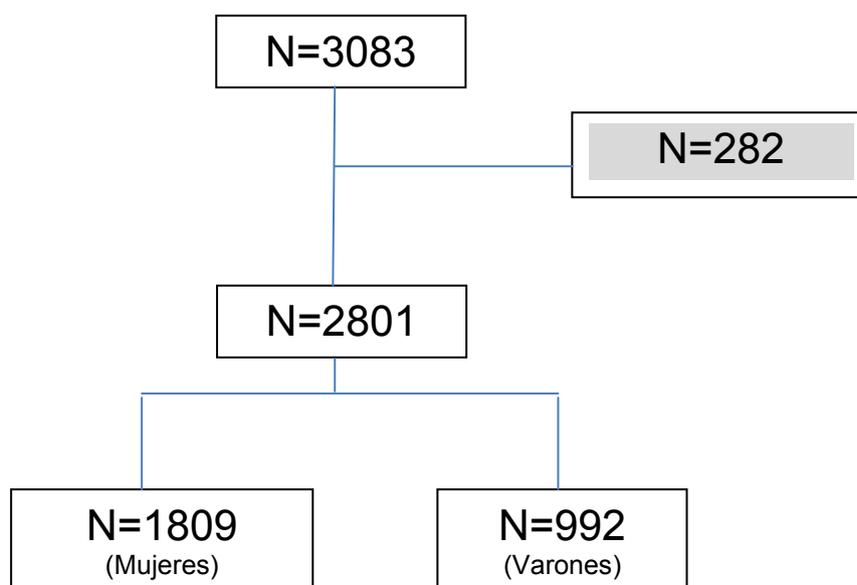
## **V.RESULTADOS**



## V.1 Aspectos generales de la población estudiada

Inicialmente se incluyeron en el estudio 3083 individuos (2000 mujeres postmenopáusicas y 1083 varones mayores de 50 años). De ellos, se excluyeron 282 por carecer de estudio densitométrico (incluidos los 92 sujetos inmovilizados como se señaló en el apartado de Material y Métodos). Por tanto, finalmente, el número total de población incluido fue de 2801 individuos (1809 mujeres y 992 varones). Todo ello aparece representado en la **Figura 21**.

**Figura 21:** *Sujetos incluidos en el presente estudio.*



En la **Tabla 4** se reflejan las características basales de los participantes. El 64% eran mujeres y el 36% varones. La media de la edad se situó en torno a los 64 años. El valor medio del IMC (alrededor de 29 Kg/m<sup>2</sup>) se situó, en ambos sexos, dentro del rango considerado como sobrepeso. Como cabía esperar, el porcentaje de fumadores y la ingesta de alcohol fueron significativamente superiores en los varones. La mediana de la ingesta de calcio en forma de

**- Resultados -**

productos lácteos fue de 600 mg/día, siendo algo superior en las mujeres que en los varones. Finalmente, las mujeres realizaban una actividad física menos intensa que los varones.

**Tabla 4:** Características generales de las personas incluidas en el estudio.

Parámetro	Total (n=2801)	Varones (n=992)	Mujeres (n=1809)	p
Edad (años)	63,6±9,6	64,6±8,7	63,0±9,9	<0,0001
Peso (Kg)	74,1±13,5	82,0±11,7	69,7±12,4	<0,0001
Talla (cm)	160±8,5	167±6,2	155±6,2	<0,0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,8±4,5	29,0±3,5	28,7±5,0	0,14
Envergadura (cm)	162,9±10,7	172,0±8,8	157,8±8,0	<0,0001
Edad menarquia (años)	13,2±1,7	-	13,2±1,7	-
Edad menopausia (años)	48,9±4,8	-	48,9±4,8	-
Ingesta de calcio (mg/día)*	600,0 [400-800]	500,0 [300-700]	650,0 [450-900]	<0,0001
<b>Ejercicio (%)</b>				
· Sedentario (cama-sillón)	2	0,6	2,8	0,0001
· Moderado (<3 horas/semana)	42	31	48,2	<0,0001
· Intenso (>3 horas/semana)	55,9	68,4	49	<0,0001

Los valores de calcio en dieta no siguieron una distribución normal, por lo que se representan como mediana [rangos intercuartílicos]. \* Representa los mg/día de calcio ingeridos en productos lácteos + 350 mg.

## **V.2 Factores de riesgo de osteoporosis y caídas**

En la **Tabla 5** se detalla la prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y de caídas en la muestra estudiada.

**Tabla 5:** *Prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis y de caídas.*

<b>Parámetro (%)</b>	<b>Total (n=2801)</b>	<b>Varones (n=992)</b>	<b>Mujeres (n=1809)</b>	<b>p</b>
Hipogonadismo (varones)	1,1	1,1	-	-
Menopausia precoz	15,7	-	15,7	-
Menopausia quirúrgica	10,1	-	10,1	-
Nuliparidad	7,6	-	7,6	-
Lactancia artificial	24,2	-	24,2	-
Peso <57 Kg	0,8	1,2	11,7	<0,0001
IMC<19	0,5	0,1	0,7	0,041
Fracturas después de los 40 años	16,5	15,9	16,7	0,59
Antecedentes familiares de fractura	14,9	11,6	18,6	<0,0001
Diagnóstico previo de osteoporosis	7,0	1,4	10,1	<0,0001
Ingesta alcohólica habitual	25,9	50,7	12,3	<0,0001
Ingesta de café	62,6	62,9	62,5	0,83
Fumadores	15,6	19,7	13,4	<0,0001
Sedentarismo	2	0,6	2,8	<0,0001
Disminución de agudeza visual	42,3	39,6	43,8	0,034
Cataratas	14,5	14,3	14,6	0,87
Hipoacusia	16,7	23,1	13,1	<0,0001
Caídas en el último año	22,7	15,3	26,7	<0,0001
Incapacidad para levantarse de la silla	8,8	5,5	10,6	<0,0001
Uso prolongado de benzodiacepinas	21,8	11,6	27,4	<0,0001
Ingesta de calcio < 500 mg/día	37,1	49,9	30,1	<0,0001

Entre las diferencias que se observan en uno y otro sexo cabe destacar un mayor porcentaje de antecedentes familiares y diagnóstico previo de osteoporosis en el grupo de las mujeres mientras que, como cabía esperar, el porcentaje de fumadores y la ingesta de alcohol fueron significativamente superiores en los varones. Finalmente, la prevalencia del resto de factores de riesgo (sedentarismo, hipoacusia, caídas, incapacidad para levantarse de una

silla, uso prolongado de benzodiazepinas) fue mayor en las mujeres, a excepción de la baja ingesta de calcio.

### **V.3 Parámetros generales de laboratorio y de metabolismo**

#### **óseo**

#### **V.3.1 Parámetros generales de laboratorio**

En la **Tabla 6** se detallan los resultados de los parámetros de laboratorio generales de la muestra analizada.

**Tabla 6:** *Parámetros generales de laboratorio en los participantes del estudio.*

Parámetro	Total (n=2801)	Varones (n=992)	Mujeres (n=1809)	p
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	6761±1884	6984±1946	6638±1839	<0,0001
Hemoglobina (g/dL)	14,1±1,2	15±1,1	13,6±1,0	<0,0001
Hematocrito	41,8±3,7	44,4±3,4	40,3±3,0	<0,0001
Glucosa (mg/dL)	98,2±24,8	102,8±27,7	95,6±22,7	<0,0001
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,2	1,0±0,2	0,9±0,1	<0,0001
Proteínas totales (mg/dL)	7,2±0,4	7,1±0,4	7,2±0,4	0,30
Albúmina (mg/dL)	4,4±0,3	4,4±0,3	4,4±0,3	0,32
Calcio corregido (mg/dL)	9,5±0,4	9,5±0,4	9,6±0,4	<0,0001
Fósforo (mg/dL)	3,3±0,5	3,0±0,4	3,4±0,4	<0,0001
Fosfatasa alcalina (U/L)	72,2±23,0	68,0±21,2	74,5±23,7	<0,0001
Colesterol total (mg/dL)	218,9±38,4	209,1±39,4	224,3±36,8	<0,0001
HDL-C (mg/dL)	57,9±15,7	52,1±14,2	61,2±15,5	<0,0001
LDL-C (mg/dL)	138,3±33,3	132,9±33,7	141,4±32,5	<0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	114,0±66,3	123,2±79,8	108,9±56,7	<0,0001
T4 libre (ng/dL)	1,2±5,0	1,1±0,1	1,3±6,7	0,44
TSH (mIU/L)	1,9±3,0	1,6±1,9	2,0±3,5	<0,0001

Los valores hematimétricos (leucocitos, hemoglobina y hematocrito) fueron ligeramente superiores en los varones, al igual que la glucemia y la creatinina. Sin embargo el calcio, el fosfato, la fosfatasa alcalina, la TSH y los parámetros del metabolismo lipídico fueron algo menores.

### **V.3.2 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo**

En la **Tabla 7** se reflejan los valores de los parámetros de metabolismo óseo en los participantes del estudio.

**Tabla 7:** *Parámetros del metabolismo óseo.*

<b>Parámetro</b>	<b>Total (n=2801)</b>	<b>Varones (n=992)</b>	<b>Mujeres (n=1809)</b>	<b>p</b>
<b>25(OH)D (ng/ml )</b>	22,7±8,6	22,8±8,2	22,7±8,8	0,82
<b>PTHi (pg/ml)</b>	50,94 [0,1-64,1]	51,5 [40,1-64,1]	50,5 [40,1-64,1]	0,87
<b>P1NP (ng/ml)</b>	40,9 [29,9-55,5]	34,1 [26,1-45,3]	44,9 [33,2-59,5]	<0,0001
<b>CTX (ng/ml)</b>	0,326 [0,214-0,464]	0,268 [0,180-0,382]	0,358 [0,243-0,499]	<0,0001

Los niveles de 25(OH)D se expresan mediante la media y desviación estándar. El resto de los parámetros no siguieron una distribución normal, por lo que aparecen representados por la mediana y el rango intercuartílico. No hubo diferencias significativas en los valores de 25(OH)D ni en los de PTHi entre ambos sexos. Sin embargo, los marcadores de remodelado óseo fueron mayores en las mujeres que en los varones, alcanzando estas diferencias significación estadística.

#### **V.4 Parámetros densitométricos (DXA)**

En la **Tabla 8** se muestran los parámetros densitométricos representados por los valores de la DMO en g/cm<sup>2</sup> y los índices T y Z en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total. Como cabía esperar, el grupo de las mujeres presentó valores de DMO significativamente menores al de los varones en las tres localizaciones estudiadas.

**Tabla 8:** *Parámetros densitométricos.*

<b>Parámetro</b>	<b>Total (n=2801)</b>	<b>Varones (n=992)</b>	<b>Mujeres (n=1809)</b>	<b>p</b>
<b>DMO-CL (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,954±0,157	1,019±0,158	0,918±0,144	<0,0001
<b>T-lumbar</b>	-1,24±1,39	-0,85±1,44	-1,45±1,31	<0,0001
<b>Z-lumbar</b>	0,11±1,43	-0,06±1,49	0,20±1,38	<0,0001
<b>DMO-CF (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,757±0,128	0,818±0,122	0,723±0,118	<0,0001
<b>T-femoral</b>	-1,02±1,02	-0,80±0,90	-1,13±1,06	<0,0001
<b>Z- femoral</b>	0,31±0,98	0,28±0,91	0,33±1,02	0,20
<b>DMO-CT (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,892±0,141	0,976±0,129	0,847±0,126	<0,0001
<b>T-cadera</b>	-0,63±0,99	-0,36±0,85	-0,78±0,13	<0,0001
<b>Z-cadera</b>	0,32±0,97	0,23±0,87	0,37±1,02	<0,0001

Los valores se expresan como media ± DE.

La **Tabla 9** muestra la distribución de los participantes en función de la presencia de osteoporosis, osteopenia o valores de densidad mineral ósea normal en las localizaciones estudiadas.

- Resultados -

**Tabla 9:** Distribución de los participantes del estudio en función de los valores de la DMO.

Localización	Total n (%)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
<b><u>Columna lumbar</u></b>				
<i>Osteoporosis*</i>	485 (17,5)	117 (11,9)	368 (20,5)	<0,0001
<i>Osteopenia</i>	1200 (43,3)	370 (37,7)	830 (46,3)	<0,0001
<i>Normal</i>	1089 (39,3)	494 (50,4)	595 (33,2)	<0,0001
<b><u>Cuello femoral</u></b>				
<i>Osteoporosis*</i>	166 (5,9)	23 (2,3)	143 (7,9)	<0,0001
<i>Osteopenia</i>	1333 (47,6)	409 (41,2)	924 (51,1)	<0,0001
<i>Normal</i>	1302 (46,5)	560 (56,5)	742 (41,0)	<0,0001
<b><u>Cadera total</u></b>				
<i>Osteoporosis*</i>	72 (2,6)	6 (0,6)	66 (3,6)	<0,0001
<i>Osteopenia</i>	924 (33,0)	221 (22,3)	703 (38,9)	<0,0001
<i>Normal</i>	1085 (64,4)	765 (77,1)	1040 (57,0)	<0,0001

\*Definida como un t score <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. Osteopenia: definida como t score entre -1,5 -y 2,5 DE. Normalidad: definida como t score > -1 DE.

De forma global, como se aprecia en la **Tabla 10**, el 19,8% de la población tenía osteoporosis en cualquiera de las tres localizaciones analizadas. El porcentaje más numeroso (hasta de un 52%) correspondía a población con osteopenia.

- Resultados -

**Tabla 10:** Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal en cualquiera de las tres localizaciones habituales: columna lumbar, cuello femoral y cadera total.

Grupo	Total n (%)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
<b>Osteoporosis</b>	554 (19,8)	129 (13)	425 (23,5)	<0,0001
<b>Osteopenia</b>	1459 (52,1)	491 (49,5)	968 (53,5)	0,046
<b>Normal</b>	788 (28,1)	372 (37,5)	416 (23)	<0,0001
<b>Total</b>	2801 (100)	992 (100)	1809 (100)	

El porcentaje de mujeres con osteoporosis fue mayor que el de los varones, mientras que el aumento de la prevalencia de osteopenia, no llegó a alcanzar significación estadística.

## **V.5 Descripción de las comorbilidades de la población estudiada**

La **Tabla 11** muestra las enfermedades que presentaban las personas incluidas en nuestro estudio en el momento de la visita basal.

**Tabla 11:** *Comorbilidades de las personas incluidas en el estudio.*

<b>Parámetro</b>	<b>Total (n=2801)</b>	<b>Varones (n=992)</b>	<b>Mujeres (1809)</b>	<b>p</b>
Hipertensión (%)	44,7	48,8	42,5	0,001
Diabetes (%)	13,9	19,2	11,0	<0,0001
Dislipemia (%)	30,8	35,0	28,5	<0,0001
Cardiopatía isquémica (%)	6,1	11,0	3,5	<0,0001
EPOC (%)	4,7	7,1	3,4	<0,0001
Insuficiencia renal crónica (%)	2,2	3,3	1,6	0,004
Hepatopatía crónica (%)	2,9	3,9	2,3	0,011
Hiperparatiroidismo (%)	0,8	0,9	0,7	0,58
Conectivopatías (%)	1,4	1,0	1,6	0,19
Hipertiroidismo (%)	1,6	0,9	0,2	0,023
Hipotiroidismo (%)	4,9	1,1	6,9	<0,0001
Malabsorción (%)	1,0	1,6	0,6	0,009
Artritis reumatoide (%)	1,1	1,1	1,2	0,90
Artrosis (%)	43,7	37,1	47,3	<0,0001
Neoplasia (%)	7,5	8,5	6,9	0,13
ACVA (%)	3,0	4,4	2,2	0,001
Parkinson (%)	0,8	0,8	0,8	0,95
Demencia (%)	1,0	0,8	1,1	0,45
Hipogonadismo del varón (%)	1,1	1,1	0	-
Menopausia precoz (%)	15,7	0	15,7	-

La hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia y la artrosis fueron los procesos más prevalentes de forma global. Todos ellos fueron más frecuentes en los varones, salvo la artrosis, que lo fue en las mujeres.

- Resultados -

En el grupo de los varones también se registró una mayor prevalencia de algunas de las entidades causales de osteoporosis secundaria como el hipertiroidismo, el síndrome de malabsorción y la hepatopatía crónica, además de la diabetes mellitus, mencionada con anterioridad. Algo más de un 15% de las mujeres evaluadas presentaban antecedentes de haber tenido una menopausia precoz (inferior a los 45 años). Finalmente, tanto la cardiopatía isquémica, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal crónica y los accidentes cerebrovasculares fueron más frecuentes en los varones.

## **V.6 Medicación en el momento de la entrada en el estudio**

En cuanto a la medicación que tomaban las personas incluidas en nuestro estudio, globalmente, las estatinas, los IBP, las benzodiacepinas y las tiazidas fueron los fármacos más frecuentes.

**Tabla 12:** *Fármacos registrados en la visita basal.*

<b>Parámetro (%)</b>	<b>Total (n=2801)</b>	<b>Varones (n=992)</b>	<b>Mujeres (n=1809)</b>	<b>p</b>
<b>Esteroides orales</b>	1,7	1,4	1,9	0,38
<b>Antiepilépticos</b>	1,3	1,3	1,3	0,93
<b>Inmunosupresores</b>	2,0	2,0	2,0	0,93
<b>Tiazidas</b>	21,7	19,1	23,1	0,02
<b>Diuréticos no tiazídicos</b>	10,4	9,9	10,7	0,55
<b>Hormona tiroidea</b>	4,5	1,1	6,3	<0,0001
<b>Anticoagulantes</b>	4,3	5,7	3,5	0,006
<b>Antiarrítmicos</b>	2,4	2,6	2,3	0,71
<b>Betabloqueantes</b>	8,5	10,4	7,5	0,011
<b>Insulina</b>	2,9	3,1	2,7	0,61
<b>Antidiabéticos</b>	9,3	12,9	7,4	<0,0001
<b>Benzodiacepinas</b>	21,8	11,6	27,4	<0,0001
<b>Inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS)</b>	12,3	4,7	16,5	<0,0001
<b>Estatinas</b>	22,7	27,8	19,8	<0,0001
<b>Inhibidores de la bomba de protones (IBP)</b>	22,5	20,8	23,9	0,011
<b>Calcio oral</b>	8,6	1,5	12,5	<0,0001
<b>Vitamina D</b>	8,0	1,6	11,5	<0,0001
<b>Terapia hormonal sustitutiva (THS)</b>	2,2	0	2,2	-
<b>Bisfosfonatos</b>	4,2	1,4	5,8	<0,0001
<b>Raloxifeno</b>	1,6	0,1	2,4	<0,0001
<b>Ranelato de estroncio</b>	0,4	0,1	0,6	0,13
<b>Tibolona</b>	1,7	-	1,7	-
<b>Calcitonina</b>	0,7	0,3	0,9	0,09
<b>PTH</b>	0,1	0	0,1	0,76

Los suplementos de calcio oral y la vitamina D eran, en su mayor parte, consumidos por el grupo de las mujeres, al igual que los fármacos

antirresortivos. Cerca de un 2% de la población recibía tratamiento con esteroides orales. Cabe destacar que algo más del 15% de las mujeres consumía habitualmente fármacos ISRS.

## **V.7 Prevalencia de fracturas por fragilidad**

En la **Tablas 13 y 14** se muestran las fracturas, vertebrales y no vertebrales, que presentaban las personas de nuestra cohorte en el momento de su inclusión en el estudio (fracturas prevalentes). Las fracturas vertebrales se recogieron tras valorar las radiografías de columna dorso-lumbar y en el caso de las fracturas no vertebrales se consideraron sólo las producidas después de los 40 años de edad.

### **V.7.1 Fracturas no vertebrales prevalentes**

Tal y como se recoge en la **Tabla 13**, se observaron 551 fracturas no vertebrales (189 en varones y 362 en mujeres). Menos de un 1% de los varones y mujeres de nuestra serie había sufrido una fractura de cadera. Este porcentaje era algo mayor en el caso de las fracturas humerales, de tibia y de peroné. Las fracturas costales alcanzaron el 3% en los varones y el 1,7% en las mujeres, mientras que la prevalencia de fracturas de antebrazo fue del 2,7% en los varones y del 6,8% en las mujeres de nuestra serie.

- Resultados -

**Tabla 13:** Prevalencia de fracturas no vertebrales en los participantes en el estudio.

Localización	N° de fracturas n (%)	Varones n(%)	Mujeres n(%)
Cadera	12 (0,4%)	5 (0,5%)	7 (0,4%)
Antebrazo	151 (5,4%)	27 (2,7%)	124 (6,8%)
Húmero	31 (1,1%)	7 (0,7%)	24 (1,3%)
Tibia	38 (1,4%)	16 (1,6%)	22 (1,2%)
Peroné	42 (1,5%)	13 (1,3%)	29 (1,6 %)
Costillas	61 (2,0%)	30 (3,0%)	31 (1,7%)
Otras*	216 (7,7%)	91 (9,1%)	125 (6,9%)
<b>Total</b>	<b>551</b>	<b>189</b>	<b>362</b>

(\*) Otras localizaciones excluyendo huesos de cara y cráneo. El porcentaje de fracturas se refiere al % de cada tipo de fractura en relación con el número de personas incluidas en la muestra.

**Tabla 14:** Fracturas no vertebrales prevalentes en los participantes en el estudio.

Localización	N° de fracturas n (%)	Varones n(%)	Mujeres n(%)	p
Cadera	12 (2,1%)	5 (2,6%)	7 (1,9%)	0,81
Antebrazo	151 (27,4%)	27 (14,2%)	124 (34,2%)	<0,0001
Húmero	31 (5,6%)	7 (3,7%)	24 (6,6%)	0,22
Tibia	38 (6,9%)	16 (8,4%)	22 (6,0%)	0,38
Peroné	42 (7,6%)	13 (6,8%)	29 (8,0%)	0,76
Costillas	61 (11,0%)	30 (15,8%)	31 (8,5%)	0,014
Otras*	216 (39,2%)	91 (48,1%)	125 (34,5%)	0,003
<b>Total</b>	<b>551 (100%)</b>	<b>189 (100%)</b>	<b>362 (100%)</b>	

(\*) Otras localizaciones excluyendo huesos de cara y cráneo. El porcentaje de fracturas se refiere al % de cada tipo de fractura en relación con el número de fracturas observado en las personas incluidas en la muestra.

En la **Tabla 14** se recogen estos datos expresando el porcentaje del tipo de fractura en relación con el conjunto de fracturas observado. Como puede apreciarse, las más frecuentes fueron las de antebrazo, seguidas de las de extremidades inferiores y costillas. El número de fracturas de antebrazo fue

significativamente mayor en las mujeres y el de fracturas costales en los varones.

### **V.7.2 Fracturas vertebrales prevalentes**

En el estudio radiológico basal realizado, se identificaron un total de 510 fracturas vertebrales morfométricas. De acuerdo con la clasificación de Genant, 337 fueron de grado I, 123 de grado II y 50 de grado III.

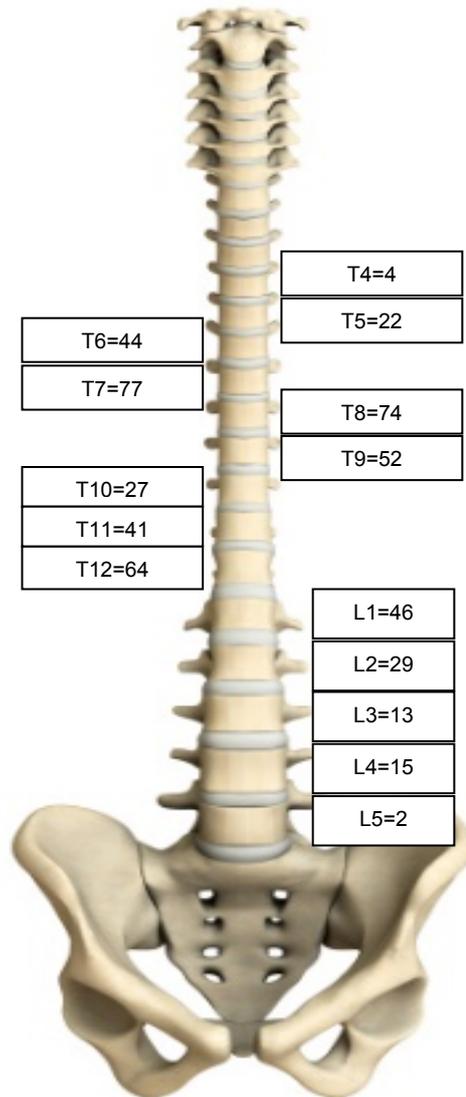
**Tabla 15:** *Fracturas vertebrales prevalentes y su clasificación por el método semicuantitativo de Genant.*

<b>Fracturas vertebrales</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>Varones n (%)</b>	<b>Mujeres n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Grado I</b>	337 (12,0)	141 (14,2)	196 (10,8)	0,34
<b>Grado II</b>	123 (4,4)	49 (4,9)	74 (4,1)	0,99
<b>Grado III</b>	50 (1,8)	15 (1,5)	35 (1,9)	0,16
<b>Total</b>	510 (18,2)	205 (20,7)	305 (16,8)	

No hubo diferencias significativas con respecto al grado de fractura al estratificar la muestra por sexo. En la **figura 22** se representa la localización de las fracturas vertebrales prevalentes, observándose el mayor número de estas a nivel de la vértebra T7 seguidas de T8 y de T12.

- Resultados -

**Figura 22:** Localización de las fracturas vertebrales prevalentes (\*).



(\*). Un total de 138 pacientes presentaron varias fracturas.

## **V.8 Prevalencia de los factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX**

En la **tabla 16** se muestran los factores de riesgo empleados para el cálculo del riesgo de fractura total y de cadera según la herramienta FRAX.

**Tabla 16:** Factores de riesgo de la escala FRAX en la población a estudio.

<b>Parámetro</b>	<b>Total (n=2801)</b>	<b>Varones (n=992)</b>	<b>Mujeres (n=1809)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	63,6±9,6	64,6±8,7	63,0±9,9	<0,0001
<b>Sexo (%)</b>	100	35,4	64,6	<0,0001
<b>IMC</b>	28,8±4,5	29,0±3,5	28,7±5,0	0,14
<b>Fractura previa (%)</b>	16,5	15,9	16,7	0,59
<b>Fractura parental (%)</b>	9,4	6,4	11,1	0,0001
<b>Fumador activo (%)</b>	15,6	19,7	13,4	<0,0001
<b>Glucocorticoides orales (%)</b>	1,7	1,4	1,9	0,38
<b>Artritis reumatoide (%)</b>	1,1	1,1	1,2	0,99
<b>Osteoporosis secundaria* (%)</b>	12,1	7,5	18,8	<0,0001
<b>Alcohol (%)</b>	25,9	50,7	12,3	<0,0001
<b>DMO-CF (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,757±0,128	0,818±0,122	0,723±0,118	<0,0001

(\*) Incluye las siguientes entidades: diabetes mellitus tipo 1, malabsorción, hepatopatía crónica, hipertiroidismo, hipogonadismo, menopausia precoz.

- Resultados -

Constituyen 10 parámetros fijos, pudiendo emplearse para el cálculo del riesgo la DMO en el cuello femoral, si se dispone de ella. La media de la edad fue, como ya se comentó con anterioridad, de 64 años. El número de mujeres participantes en el estudio fue el doble que el de los varones. El porcentaje de personas con fracturas previas al comienzo del estudio alcanzó el 16%. De forma global, se registraron antecedentes de fracturas parentales de cadera en un 9,4% de los casos, siendo este porcentaje superior en el grupo de las mujeres.

La mayoría de los parámetros incluidos en la escala FRAX fueron diferentes para ambos sexos. Sin embargo, en el caso del IMC, el antecedente de fractura previa, la presencia de una artritis reumatoide y el uso de glucocorticoides orales, no se observaron diferencias significativas.

## **V.9 Riesgo basal de fractura en la cohorte Camargo (FRAX)**

Aplicando los datos en relación a los factores de riesgo necesarios para la estimación de la probabilidad de fractura osteoporótica global y de cadera recogidos en la cohorte, se procedió al cálculo de la escala FRAX para cada uno de los participantes en el estudio, de acuerdo con los modelos español y británico.

Dado que la herramienta FRAX permite calcular la probabilidad de fractura con y sin los datos de la densitometría, se calcularon ambas estimaciones.

### **V.9.1 Riesgo basal de fractura osteoporótica principal y de cadera mediante el modelo FRAX español y británico**

En la **tabla 17** se muestran los valores de predicción de fractura osteoporótica principal (FOP) y de cadera (FC) aplicando la escala FRAX ajustada a la población española y británica en la cohorte Camargo, con y sin los datos de la DXA en cuello femoral.

Como puede apreciarse en la tabla, tanto el valor medio de probabilidad de FOP y de cadera es ligeramente superior cuando se prescinde de la DXA para su cálculo y siempre es más alto cuando se emplea el modelo británico que el español.

**Tabla 17:** Riesgo basal de fractura principal y de cadera con el modelo FRAX español y británico en el total de la población estudiada.

Parámetro	n	Media	DE	Mediana	Rango IC
FOP  sin DXA	2801	4,9	4,94	3,1	(1,9-5,7)
FC  sin DXA	2801	1,7	3,03	0,6	(0,3-2,0)
FOP  con DXA	2794	4,5	4,33	3,2	(2,0-5,3)
FC  con DXA	2794	1,38	2,60	0,6	(0,2-1,5)
FOP  sin DXA	2801	8,7	6,48	6,5	(4,5-11,0)
FC  sin DXA	2801	2,3	3,76	1,0	(0,5-2,7)
FOP  con DXA	2801	8,4	5,74	6,7	(4,6-10,0)
FC  con DXA	2801	1,9	3,28	0,9	(0,3-2,3)

*FOP: fractura osteoporótica principal. FC: fractura de cadera*

## **V.9.2 Riesgo basal de fractura principal y de cadera mediante el modelo FRAX español y británico, estratificado por sexo**

### **V.9.2.1 Varones**

En la **tabla 18** se detallan las probabilidades medias de riesgo de fractura principal y de cadera aplicando el modelo FRAX español y británico al grupo de varones de la cohorte Camargo. En este caso, las diferencias son menos notorias al incluir o no los resultados de la densitometría.

**Tabla 18:** Riesgo basal de fractura principal y de cadera con el modelo FRAX español y británico en varones.

Parámetro	n	Media	DE	Mediana	Rango IC
FOP  sin DXA	992	3,2	2,59	2,4	(1,6-4,0)
FC  sin DXA	992	1,2	1,93	0,5	(0,2-1,5)
FOP  con DXA	988	3,3	2,22	2,7	(1,9-4,1)
FC  con DXA	988	1,1	1,52	0,7	(0,3-1,5)
FOP  sin DXA	992	5,9	3,11	5,0	(3,8-7,0)
FC  sin DXA	992	1,6	2,65	0,9	(0,4-2,1)
FOP  con DXA	992	6,3	3,24	5,5	(4,2-7,7)
FC  con DXA	992	1,6	1,90	1,1	(0,5-2,1)

*FOP: fractura osteoporótica principal. FC: fractura de cadera*

### **V.9.2.2 Mujeres**

En la **tabla 19** se detallan los resultados de la probabilidad de riesgo de fractura principal y de cadera aplicando el modelo FRAX español y británico al grupo de mujeres de nuestra cohorte. En ella se puede apreciar que las probabilidades de riesgo son mayores que en el varón y se comportan de la misma manera que cuando se calcularon para la cohorte global, es decir, la probabilidad de FOP y de cadera es mayor cuando no se incluyen los datos de la DXA. Esto se explica porque en su mayor parte, hasta en un 64%, la población del estudio era del sexo femenino.

**Tabla 19:** Riesgo basal de fractura principal y de cadera con el modelo FRAX español y británico en mujeres.

Parámetro	n	Media	DE	Mediana	Rango IC
FOP  sin DXA	1809	5,7	5,65	3,6	(2,1-7,2)
FC  sin DXA	1809	2,0	3,46	0,6	(0,3-2,3)
FOP  con DXA	1806	5,1	5,01	3,6	(2,2-6,3)
FC  con DXA	1806	1,4	3,03	0,5	(0,2-1,6)
FOP  sin DXA	1809	10,3	7,26	8,2	(5,0-13,0)
FC  sin DXA	1809	2,7	4,19	1,1	(0,5-3,2)
FOP  con DXA	1809	9,5	6,46	7,9	(5,1-12,0)
FC  con DXA	1809	2,1	3,83	0,9	(0,3-2,4)

*FOP: fractura osteoporótica principal. FC: fractura de cadera*

## **V.10 Correlación entre el modelo FRAX español y británico**

Existe una correlación directa y significativa entre los modelos español y británico de la herramienta FRAX en todos los aspectos analizados (**tabla 20**). Este resultado también se representa gráficamente en las **figuras 23-30**. Además, como puede apreciarse, la correlación es más manifiesta cuando se comparan los resultados del FRAX sin DXA en sus múltiples variantes (fractura de cadera frente a fractura principal, versión española frente a versión británica) que cuando se comparan los resultados del FRAX con o sin DXA (fractura de cadera sin DEXA frente a fractura de cadera con DXA, etc.). Algo

**- Resultados -**

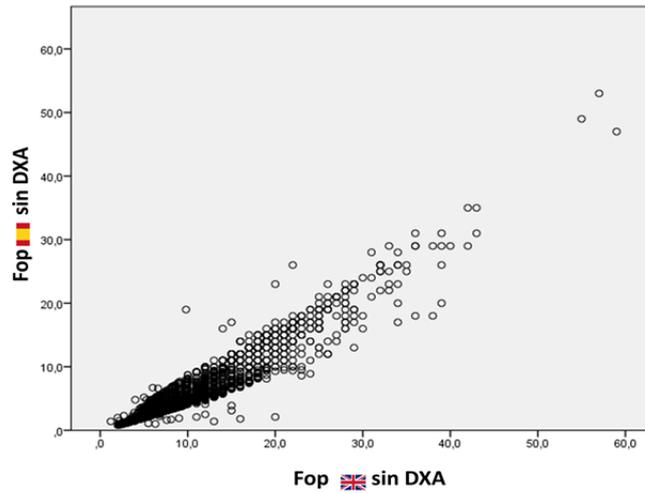
parecido ocurre cuando evaluamos los resultados conjuntos del FRAX con DXA.

**Tabla 20:** *Correlación entre el FRAX español y británico (r de Pearson). (\*\*p<0,01)*

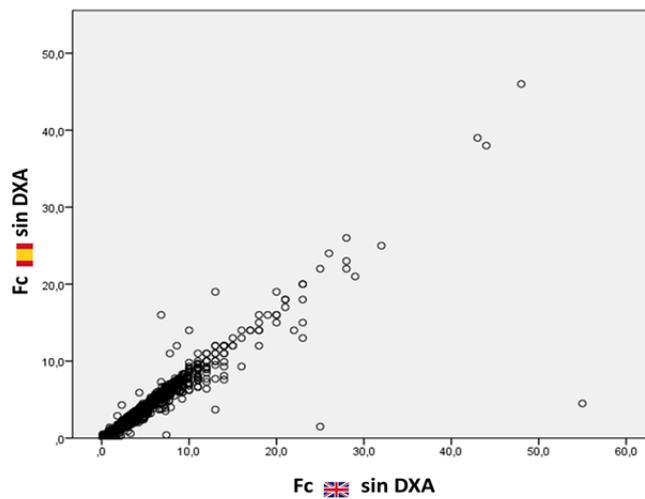
	FOP  sin DXA	FC  sin DXA	FOP  con DXA	FC  con DXA	FOP  sin DXA	FC  sin DXA	FOP  con DXA	FC  con DXA
FOP  sin DXA		0,945 <sup>++</sup>	0,802 <sup>++</sup>	0,687 <sup>++</sup>	0,957 <sup>++</sup>	0,918 <sup>++</sup>	0,756 <sup>++</sup>	0,653 <sup>++</sup>
FC  sin DXA	0,945 <sup>++</sup>		0,746 <sup>++</sup>	0,734 <sup>++</sup>	0,846 <sup>++</sup>	0,945 <sup>++</sup>	0,658 <sup>++</sup>	0,692 <sup>++</sup>
FOP  con DXA	0,802 <sup>++</sup>	0,746 <sup>++</sup>		0,894 <sup>++</sup>	0,781 <sup>++</sup>	0,726 <sup>++</sup>	0,912 <sup>++</sup>	0,850 <sup>++</sup>
FC  con DXA	0,687 <sup>++</sup>	0,734 <sup>++</sup>	0,894 <sup>++</sup>		0,614 <sup>++</sup>	0,691 <sup>++</sup>	0,806 <sup>++</sup>	0,932 <sup>++</sup>
FOP  sin DXA	0,957 <sup>++</sup>	0,846 <sup>++</sup>	0,781 <sup>++</sup>	0,614 <sup>++</sup>		0,854 <sup>++</sup>	0,802 <sup>++</sup>	0,599 <sup>++</sup>
FC  sin DXA	0,918 <sup>++</sup>	0,945 <sup>++</sup>	0,726 <sup>++</sup>	0,691 <sup>++</sup>	0,854 <sup>++</sup>		0,658 <sup>++</sup>	0,666 <sup>++</sup>
FOP  con DXA	0,756 <sup>++</sup>	0,658 <sup>++</sup>	0,912 <sup>++</sup>	0,806 <sup>++</sup>	0,802 <sup>++</sup>	0,658 <sup>++</sup>		0,849 <sup>++</sup>
FC  con DXA	0,653 <sup>++</sup>	0,692 <sup>++</sup>	0,850 <sup>++</sup>	0,932 <sup>++</sup>	0,599 <sup>++</sup>	0,666 <sup>++</sup>	0,849 <sup>++</sup>	

- Resultados -

**Figura 23:** *Correlación entre el FRAX español y británico sin densitometría para el cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global.*

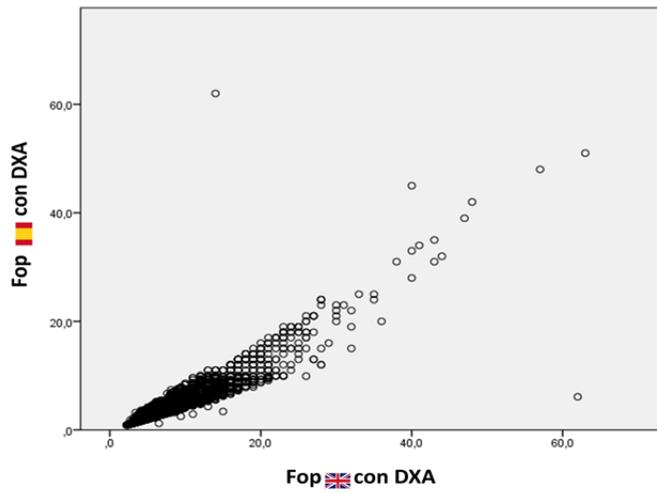


**Figura 24:** *Correlación entre el FRAX español y británico sin densitometría para el cálculo de probabilidad de fractura de cadera.*

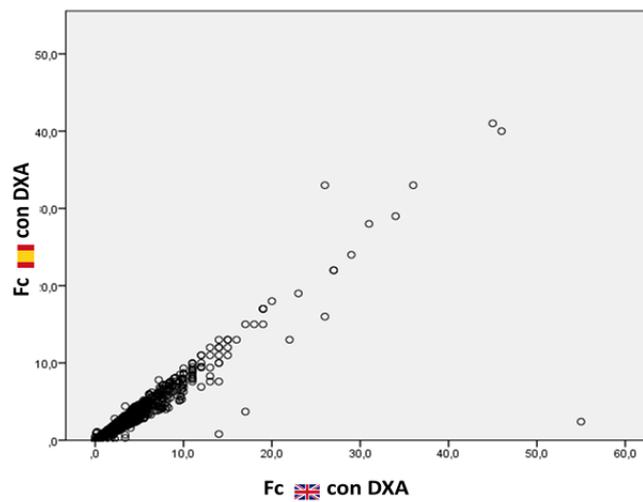


- Resultados -

**Figura 25:** Correlación entre el FRAX español y británico con densitometría para cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global.

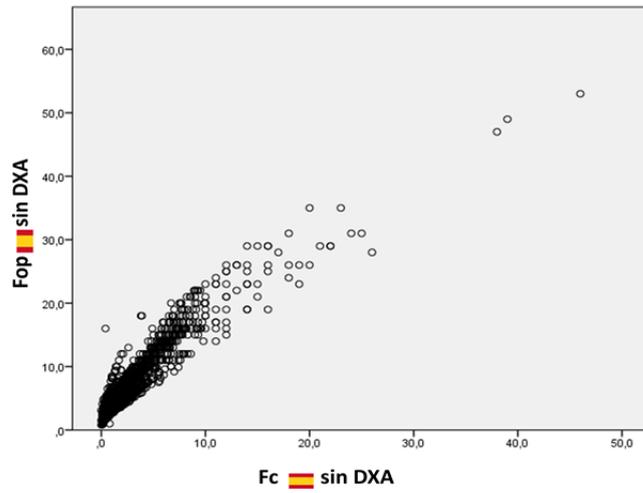


**Figura 26:** Correlación entre el FRAX español y británico con densitometría para cálculo de probabilidad de fractura de cadera.

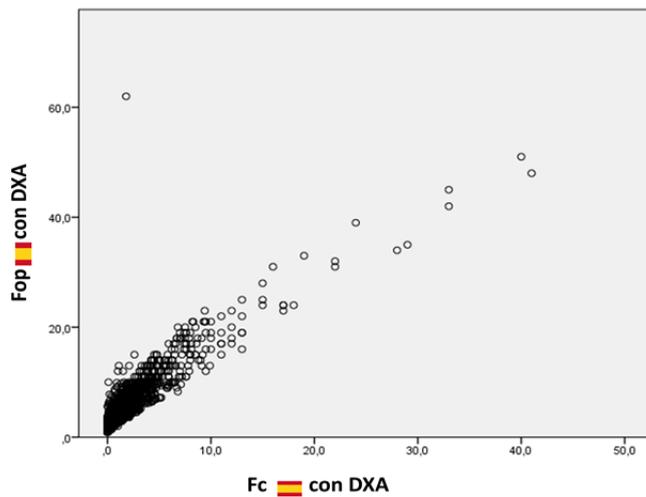


- Resultados -

**Figura 27:** *Correlación entre el FRAX español sin densitometría para cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global y de cadera.*

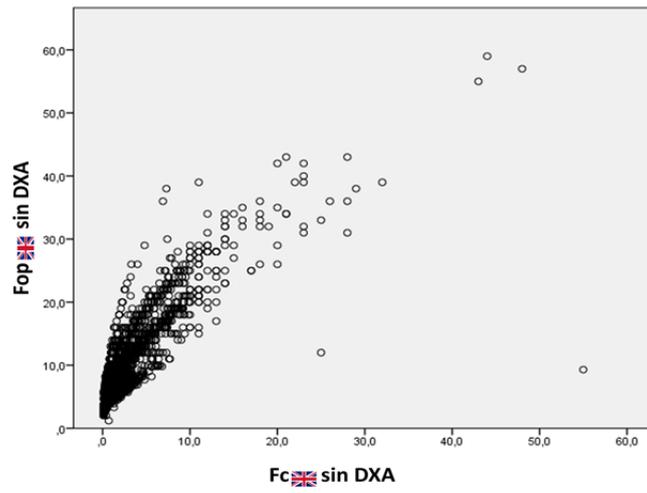


**Figura 28:** *Correlación entre el FRAX español con densitometría para cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global y de cadera.*

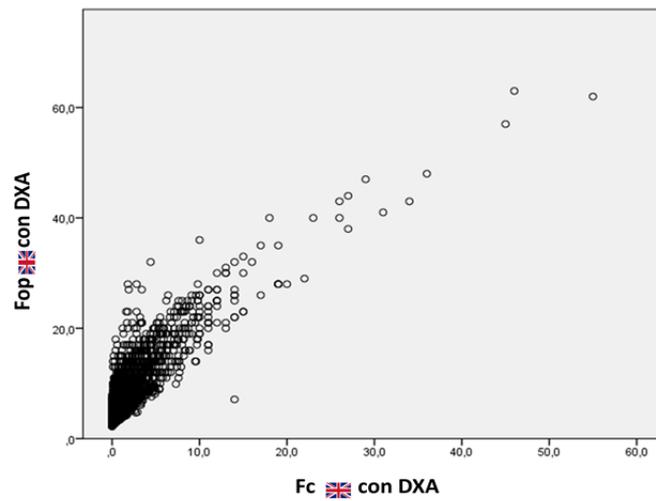


- Resultados -

**Figura 29:** *Correlación entre el FRAX británico sin densitometría para cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global y de cadera.*



**Figura 30:** *Correlación entre el FRAX británico con densitometría para cálculo de probabilidad de fractura osteoporótica global y de cadera.*



### V.10.1 Correlación del FRAX español y británico en los varones

De forma similar a lo ocurrido en la población global de la cohorte, en los varones también existe una correlación lineal positiva significativa entre el FRAX español y británico, con independencia del empleo de la densidad mineral ósea en cuello femoral. Este hecho aparece representado en la **tabla 21**.

**Tabla 21:** Correlación entre el FRAX español y británico en los varones. (\*\* $p < 0,01$ )

	FOP  sinDXA	FC  sinDXA	FOP  conDXA	FC  conDXA	FOP  sinDXA	FC  sinDXA	FOP  conDXA	FC  conDXA
FOP  sin DXA		0,958**	0,723**	0,672**	0,912**	0,769**	0,529**	0,574**
FC  sin DXA	0,958**		0,632**	0,660**	0,789**	0,781**	0,390**	0,550**
FOP  con DXA	0,723**	0,632**		0,938**	0,736**	0,510**	0,913**	0,920**
FC  con DXA	0,672**	0,660**	0,938**		0,606**	0,519**	0,786**	0,967**
FOP  sin DXA	0,912**	0,789**	0,736**	0,606**		0,680**	0,674**	0,554**
FC  sin DXA	0,769**	0,781**	0,510**	0,519**	0,680**		0,329**	0,441**
FOP  con DXA	0,529**	0,390**	0,913**	0,786**	0,674**	0,329**		0,844**
FC  con DXA	0,574**	0,550**	0,920**	0,967**	0,554**	0,441**	0,844**	

Como puede apreciarse, existe una fuerte correlación positiva entre ambos modelos del FRAX con y sin densitometría para fractura principal y de cadera.

### **V.10.2 Correlación del FRAX español y británico en las mujeres**

En las mujeres de la cohorte se observó la existencia de una correlación directa entre ambos modelos de la escala FRAX que alcanzó significación estadística (tabla 22).

**Tabla 22:** Correlación entre el FRAX español y británico en las mujeres. (\*\* $p < 0,01$ )

	FOP  sin DXA	FC  sin DXA	FOP  con DXA	FC  con DXA	FOP  sin DXA	FC  sin DXA	FOP  con DXA	FC  con DXA
FOP  sin DXA		0,951 <sup>++</sup>	0,801 <sup>++</sup>	0,698 <sup>++</sup>	0,962 <sup>++</sup>	0,951 <sup>++</sup>	0,766 <sup>++</sup>	0,670 <sup>++</sup>
FC  sin DXA	0,951 <sup>++</sup>		0,759 <sup>++</sup>	0,745 <sup>++</sup>	0,872 <sup>++</sup>	0,977 <sup>++</sup>	0,695 <sup>++</sup>	0,713 <sup>++</sup>
FOP  con DXA	0,801 <sup>++</sup>	0,759 <sup>++</sup>		0,898 <sup>++</sup>	0,777 <sup>++</sup>	0,758 <sup>++</sup>	0,909 <sup>++</sup>	0,849 <sup>++</sup>
FC  con DXA	0,698 <sup>++</sup>	0,745 <sup>++</sup>	0,898 <sup>++</sup>		0,634 <sup>++</sup>	0,724 <sup>++</sup>	0,827 <sup>++</sup>	0,927 <sup>++</sup>
FOP  sin DXA	0,962 <sup>++</sup>	0,872 <sup>++</sup>	0,777 <sup>++</sup>	0,634 <sup>++</sup>		0,900 <sup>++</sup>	0,799 <sup>++</sup>	0,621 <sup>++</sup>
FC  sin DXA	0,951 <sup>++</sup>	0,977 <sup>++</sup>	0,758 <sup>++</sup>	0,724 <sup>++</sup>	0,900 <sup>++</sup>		0,709 <sup>++</sup>	0,707 <sup>++</sup>
FOP  con DXA	0,766 <sup>++</sup>	0,695 <sup>++</sup>	0,909 <sup>++</sup>	0,827 <sup>++</sup>	0,799 <sup>++</sup>	0,709 <sup>++</sup>		0,868 <sup>++</sup>
FC  con DXA	0,670 <sup>++</sup>	0,713 <sup>++</sup>	0,849 <sup>++</sup>	0,927 <sup>++</sup>	0,621 <sup>++</sup>	0,707 <sup>++</sup>	0,868 <sup>++</sup>	

Al igual que sucedía en los varones, las correlaciones son más evidentes entre los resultados del FRAX, con independencia del tipo de fractura o del modelo que utilizemos (español o británico) y prescindamos o no de la densitometría.

## V.11 Correlación entre FRAX español y británico y los parámetros densitométricos y ultrasonográficos

Adicionalmente, se analizó el nivel de correlación entre el FRAX y otros parámetros de metabolismo óseo. En la **tabla 23** se representa la correlación entre ambos modelos de la herramienta FRAX y los valores densitométricos (DMO de columna lumbar y cadera total) y de las determinaciones ultrasonográficas (QUS). Como puede apreciarse, en este caso las correlaciones fueron inversas.

**Tabla 23:** Correlación entre el FRAX y parámetros densitométricos y QUS. (\*\* $p < 0,01$ )

	DMO lumbar	DMO cadera total	SOS	BUA	QUI/ Stiffness
FOP  sin DXA	-0,194**	-0,363**	-0,128**	-0,188**	-0,145**
FC  sin DXA	-0,142**	-0,290**	-0,104**	-0,150**	-0,122**
FOP  con DXA	-0,311**	-0,511**	-0,168**	-0,237**	-0,187**
FC  con DXA	-0,265**	-0,433**	-0,137**	-0,196**	-0,161**
FOP  sin DXA	-0,235**	-0,397**	-0,142**	-0,216**	-0,158**
FC  sin DXA	-0,142**	-0,297**	-0,096**	-0,142**	-0,116**
FOP  con DXA	-0,390**	-0,575**	-0,194**	-0,270**	-0,208**
FC  con DXA	-0,304**	-0,478**	-0,146**	-0,209**	-0,172**

**V.11.1 Correlación entre el FRAX español y británico con la DMO en columna lumbar y cadera total y con los parámetros ultrasonográficos en los varones**

En la **tabla 24** se muestra la correlación entre el FRAX con los parámetros densitométricos y ultrasonográficos en varones.

**Tabla 24:** Correlación entre el FRAX, DMO y QUS en los varones. (\*\* $p < 0,01$ )

	DMO lumbar	DMO cadera total	SOS	BUA	QUI/ Stiffness
FOP  sin DXA	-0,041	-0,163**	-0,070*	-0,084*	-0,094**
FC  sin DXA	-0,010	-0,141**	-0,068*	-0,092**	-0,103**
FOP  con DXA	-0,264**	-0,483**	-0,119**	-0,155**	-0,161**
FC  con DXA	-0,225**	-0,483**	-0,112**	-0,165**	-0,169**
FOP  sin DXA	-0,080*	-0,171**	-0,061	-0,072*	-0,073*
FC  sin DXA	0,028	-0,107**	-0,029	-0,040	-0,048
FOP  con DXA	-0,340**	-0,498**	-0,114**	-0,149**	-0,144**
FC  con DXA	-0,288**	-0,543**	-0,113**	-0,176**	-0,174**

La correlación mantiene una tendencia negativa, aunque con ausencia de significación estadística cuando se utiliza el modelo sin DXA y la DMO en columna lumbar, mientras que la correlación alcanza significación estadística en el caso de la cadera total, especialmente cuando se utiliza la versión del FRAX con densitometría. Por otra parte, también se observó una la correlación

inversa entre el riesgo de fractura estimado por el FRAX y la mayoría de los parámetros ultrasonográficos.

**V.11.2 Correlación entre el FRAX español y británico con la DMO en columna lumbar y cadera total y con los parámetros ultrasonográficos en las mujeres**

En las mujeres se evidenció una correlación negativa entre el riesgo de fractura estimado por los distintos modelos de FRAX y los parámetros densitométricos y ultrasonográficos evaluados (**tabla 25**).

**Tabla 25:** Correlación entre el FRAX español y británico con los parámetros densitométricos y ultrasonográficos en mujeres. (\*\* $p < 0,01$  ; \* $p < 0,05$ )

	DMO lumbar	DMO cadera total	SOS	BUA	QUI/ Stiffness
FOP  sin DXA	-0,165**	-0,349**	-0,134**	-0,168**	-0,126**
FC  sin DXA	-0,150**	-0,315**	-0,115**	-0,157**	-0,113**
FOP  con DXA	-0,292**	-0,515**	-0,184**	-0,237**	-0,171**
FC  con DXA	-0,288**	-0,472**	-0,158**	-0,224**	-0,157**
FOP  sin DXA	-0,182**	-0,354**	-0,147**	-0,182**	-0,134**
FC  sin DXA	-0,161**	-0,330**	-0,119**	-0,162**	-0,119**
FOP  con DXA	-0,359**	-0,569**	-0,216**	-0,262**	-0,191**
FC  con DXA	-0,326**	-0,520**	-0,171**	-0,238**	-0,169**

## V.12 Correlación entre el FRAX español y británico con las hormonas calciotropas y los marcadores de remodelación ósea

Los niveles de 25OHD se correlacionaron negativamente en ambos modelos (español y británico) con el riesgo esperado de fractura, tanto principal como de cadera, mientras que la correlación fue positiva en el caso de la PTH y los marcadores de la remodelación, especialmente con el CTX (**tabla 26**).

**Tabla 26:** Correlación entre FRAX y niveles de vitamina D, PTHi y marcadores de la remodelación en los sujetos incluidos en el estudio. (\*\* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,05$ )

	25-OH-D	PTHi	P1NP	CTX
FOP  sin DXA	-0,090**	0,211**	0,034	0,052**
FC  sin DXA	-0,083**	0,204**	0,021	0,039*
FOP  con DXA	-0,073**	-0,199**	0,048*	0,092**
FC  con DXA	-0,063**	-0,172**	0,026**	0,063**
FOP  sin DXA	-0,061**	0,181**	0,040*	0,058**
FC  sin DXA	-0,079**	0,195**	0,026	0,048*
FOP  con DXA	-0,046*	0,163**	0,077**	0,111**
FC  con DXA	-0,054**	0,154**	0,053**	0,088**

**V.12.1 Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de 25-OH-D, PTHi y marcadores de remodelación en los varones**

Los valores obtenidos mediante la aplicación de la herramienta FRAX se correlacionaron de forma directa y significativa con los niveles de PTHi. La correlación con los niveles de P1NP y CTX sólo fue significativa con los valores de FRAX obtenidos con DXA. No hubo asociación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de fractura estimado a través del modelo FRAX.

**Tabla 27:** *Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de vitamina D, PTHi y marcadores de la remodelación en los varones. (\*\*p<0,01 , \*p<0,05)*

	25-OH-D	PTHi	P1NP	CTX
FOP  sin DXA	-0,043	0,174**	0,029	0,053
FC  sin DXA	-0,062	0,169**	0,023	0,045
FOP  con DXA	-0,016	0,177**	0,077*	0,128**
FC  con DXA	-0,038	0,178**	0,084**	0,126**
FOP  sin DXA	-0,003	0,125**	0,028	0,044
FC  sin DXA	-0,055	0,133**	0,034	0,062
FOP  con DXA	0,039	0,102**	0,084**	0,131**
FC  con DXA	-0,024	0,139**	0,103**	0,149**

**V.12.2 Correlación entre el FRAX español y británico con los niveles de 25-OH-D, PTHi y marcadores de remodelación en las mujeres**

A diferencia de los varones, los niveles de 25OHD se correlacionaron negativamente con el riesgo esperado de fractura, tanto principal como de cadera, mientras que la correlación fue positiva en el caso de la PTH. No se observó correlación entre el riesgo de fractura obtenido con la versión española del FRAX y los marcadores de remodelación (**tabla 28**).

**Tabla 28:** Correlación entre el FRAX español y británico con los marcadores de recambio óseo, vitamina D y PTHi en mujeres. (\*\*p<0,01, \*p<0,05)

	25-OH-D	PTHi	P1NP	CTX
FOP  sin DXA	-0,108**	0,237**	-0,034	-0,012
FC  sin DXA	-0,091**	0,211**	-0,016	0,004
FOP  con DXA	-0,090**	0,218**	-0,012	0,037
Fc  con DXA	-0,072**	0,176**	-0,002	0,036
FOP  sin DXA	-0,079**	0,215**	-0,050*	-0,025
FC  sin DXA	-0,088**	0,220**	-0,018	0,006
FOP  con DXA	-0,070**	0,191**	0,002	0,042
FC  con DXA	-0,064**	0,163**	0,028	0,062**

### **V.13 Fracturas incidentes**

El tiempo de seguimiento medio de nuestra cohorte fue de 82±16 meses; mediana, 83 [71-95] meses. Durante ese periodo, se observaron 373 fracturas en los 2715 sujetos (13,7%) que pudieron ser evaluados durante el seguimiento. De ellas, 86 (23,0%) fueron en varones y 287 (76,9%) en mujeres. En la **tabla 29** se especifican el tipo y número de fracturas. Como puede apreciarse, se contabilizaron un total de 33 fracturas de cadera y 111 fracturas osteoporóticas principales (cadera, antebrazo y húmero), excluyendo las fracturas vertebrales clínicas. No se dispone de los datos de seguimiento de un total de 86 personas (3% de la muestra), en su mayoría por fallecimiento.

**Tabla 29:** *Fracturas incidentes registradas en la cohorte Camargo*

Localización	Total n (%)	Varón n (%)	Mujer n (%)
Vertebrales	97 (26,0%)	29 (33,7%)	68 (23,7%)
Antebrazo	53 (14,2%)	3 (3,5%)	50 (17,4%)
Húmero	25 (6,7%)	7 (8,1%)	18 (6,2%)
Cadera	33 (8,8%)	7 (8,1%)	26 (9,0%)
Tibia	8 (2,1%)	2 (2,3%)	6 (2,0%)
Peroné	27 (7,2%)	6 (6,9%)	21 (7,3%)
Costillas	94 (25,2%)	23 (26,7%)	71 (24,7%)
Otras	36 (9,6%)	9 (10,4%)	27 (9,4%)
<b>Total</b>	<b>373 (100%)</b>	<b>86 (23,0%)</b>	<b>287 (76,9%)</b>

- Resultados -

De las 111 fracturas osteoporóticas mayores registradas a lo largo del seguimiento, 94 (84,7%) tuvieron lugar en las mujeres y 17 (15,3%) en los varones. En el caso de las fracturas de cadera se contabilizaron 26 (78,8%) en las mujeres y 7 (21,2%) en los varones. Estos resultados aparecen representados en las **figuras 31 y 32**.

**Figura 31:** *Fracturas globales incidentes*



**Figura 32:** *Fracturas incidentes de cadera*



La incidencia de las distintas fracturas a lo largo del periodo de seguimiento de la cohorte (una media de cerca de 7 años) en los 2715 sujetos que pudieron ser analizados se representa en la **tabla 30**.

- Resultados -

**Tabla 30:** *Incidencia de fracturas en los participantes en el estudio.*

Localización	Total n (%)	Varón n (%)	Mujer n (%)
<b>Vertebrales</b>	97 (3,5%)	29 (2,9%)	68 (3,7%)
<b>Antebrazo</b>	53 (1,9%)	3 (0,3%)	50 (2,7%)
<b>Húmero</b>	25 (0,9%)	7 (0,7%)	18 (1,0%)
<b>Cadera</b>	33 (1,2%)	7 (0,7%)	26 (1,4%)
<b>Tibia</b>	8 (0,3%)	2 (0,2%)	6 (0,3%)
<b>Peroné</b>	27 (1,0%)	6 (0,6%)	21 (1,1%)
<b>Costillas</b>	94 (3,4%)	23 (2,3%)	71 (3,9%)
<b>Otras</b>	36 (1,3%)	9 (0,9%)	27 (1,5%)
<b>Total</b>	373 (13,3%)	86 (8,6%)	287 (15,9%)

En los casos de las fracturas vertebrales se representan las fracturas evidenciadas en el control radiológico de columna dorso-lumbar realizado en la visita de seguimiento. Aunque alguno de los sujetos del estudio presentó fracturas vertebrales clínicas, que motivaron una consulta en el Servicio de Urgencias del Hospital Marqués de Valdecilla e incluso un ingreso hospitalario, no hemos considerado a estos pacientes en el presente estudio dado que no podemos estar seguros del número real de fracturas vertebrales clínicas.

## **V.14 Valoración de la capacidad predictiva y discriminativa del modelo FRAX**

### **V.14.1 Capacidad predictiva de la escala FRAX**

Para analizar la capacidad predictiva de la herramienta FRAX se procedió a comparar las fracturas observadas durante el seguimiento del estudio con las fracturas esperadas durante ese período. Para el cálculo de éstas últimas, se realizó la suma de todos los registros disponibles de cada escala FRAX dividido entre 100 (ver Material y Métodos). En la **tabla 31**, se representa la razón entre las fracturas observadas y las esperadas en la cohorte Camargo, calculada para la fractura principal y la de cadera, con la herramienta española y británica para la población global y estratificada por sexo. El número de fracturas se anualizó para el periodo de tiempo de seguimiento.

**Tabla 31:** *Fracturas principales y de cadera esperadas para cada modalidad de FRAX.*

Sexo	FOP  sin DXA	FOP  con DXA	FOP  sin DXA	FOP  con DXA	FC  sin DXA	FC  con DXA	FC  sin DXA	FC  con DXA
<b>Varones</b>	20.9	21.5	37.9	40.8	7.9	7.6	10.7	10.8
<b>Mujeres</b>	73.5	65.9	132.0	122.1	25.6	18.8	35.0	26.4
<b>Total</b>	94.4	87.4	169.9	162.9	33.5	26.4	45.7	37.2

- Resultados -

**Tabla 32:** Capacidad predictiva de la escala FRAX española y británica (fracturas observadas/fracturas esperadas)

Sexo	 FOP sin DXA	 FOP con DXA	 FOP sin DXA	 FOP con DXA	 FC sin DXA	 Fc con DXA	 FC sin DXA	 FC con DXA
<b>Varones</b>	0.81	0.79	0.45	0.42	0.88	0.92	0.66	0.65
<b>Mujeres</b>	1.20	1.34	0.67	0.72	1.02	1.38	0.74	0.98
<b>Total</b>	1.11	1.20	0.62	0.64	0.98	1.25	0.72	0.89

Quando la proporción entre fracturas observadas y fracturas esperadas es inferior a 1 la prueba sobreestima el cálculo. De forma opuesta, cuando la razón es superior a la unidad, la prueba infraestima. De este modo, se puede apreciar, como el FRAX español tiende a sobreestimar el riesgo de fractura en el caso de los varones mientras que en las mujeres infraestima el riesgo de fractura principal, mientras que en el caso de la fractura de cadera tiende a tener un efecto neutro utilizando el FRAX sin DXA. En el caso del FRAX británico, la tendencia es a sobreestimar el riesgo de ambos tipos de fractura tanto en los varones como en las mujeres.

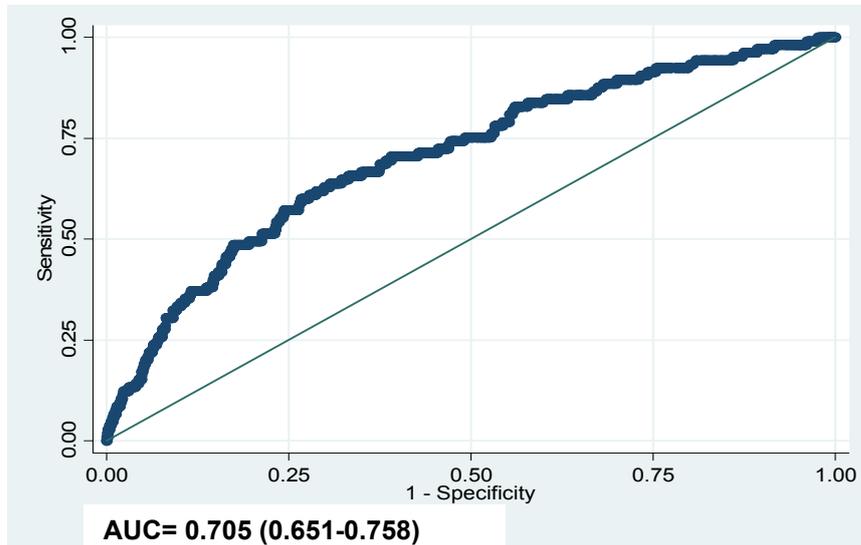
#### **V.14.2 Capacidad discriminativa de la escala FRAX**

Como se señaló en el apartado de Material y Métodos, se construyeron las curvas ROC y se calculó su AUC como método de evaluación del modelo de regresión logística no condicional. El valor de la curva ROC y su AUC es el de objetivar un aspecto concreto de la validez de una prueba diagnóstica, la discriminación, que evalúa el grado en el que el modelo distingue entre sujetos en los que ocurre el evento y los que no.

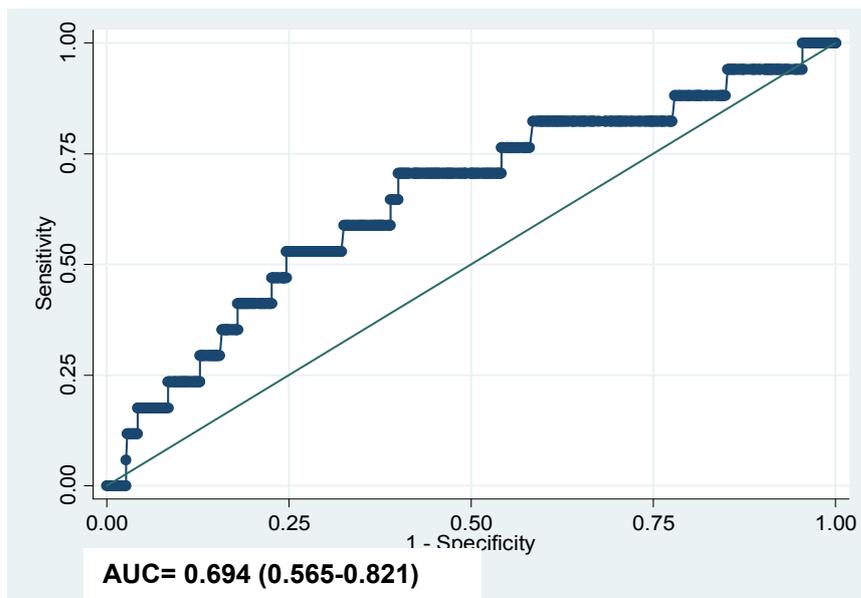
A continuación, en las **figuras 33-56** aparecen representadas las curvas ROC y sus respectivas AUC junto con los intervalos de confianza para cada modelo del FRAX (español y británico) en varones, mujeres y en la población global, empleando el valor de la DMO medido por DXA en el cuello femoral y también calculando la discriminación del modelo FRAX sin los datos de la DXA.

**V.14.2.1 Curvas ROC y AUC para cálculo de FOP mediante el FRAX español sin densitometría en población general, varones y mujeres**

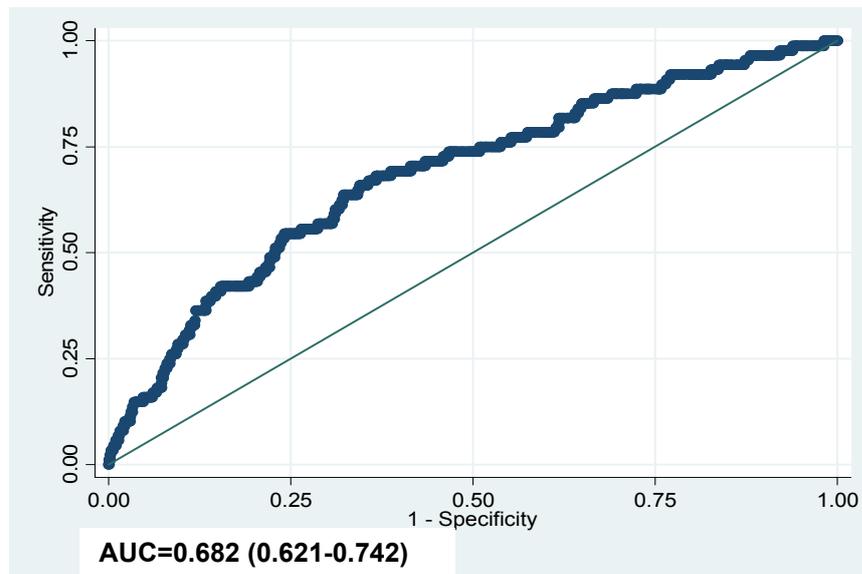
**Figura 33:** Población general (FOP; FRAX español sin DXA).



**Figura 34:** Varones (FOP; FRAX español sin DXA).

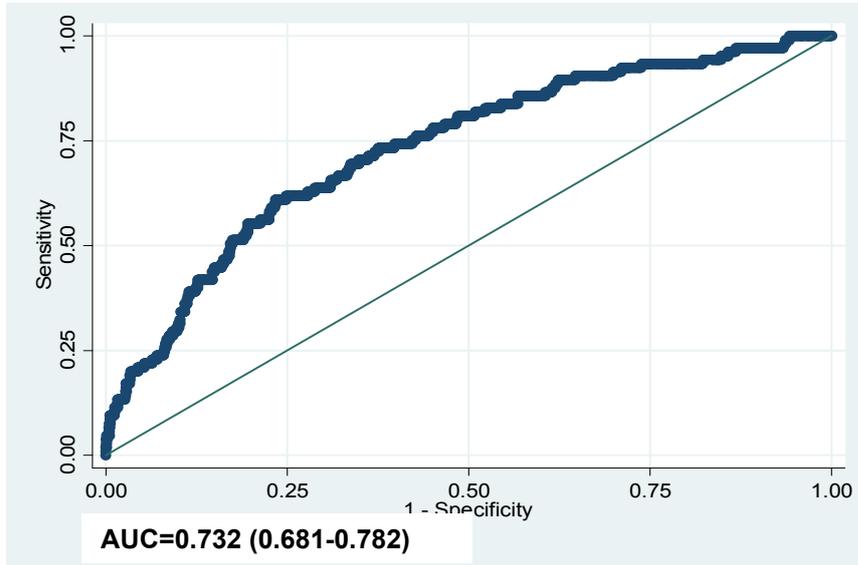


**Figura 35:** *Mujeres (FOP; FRAX español sin DXA).*

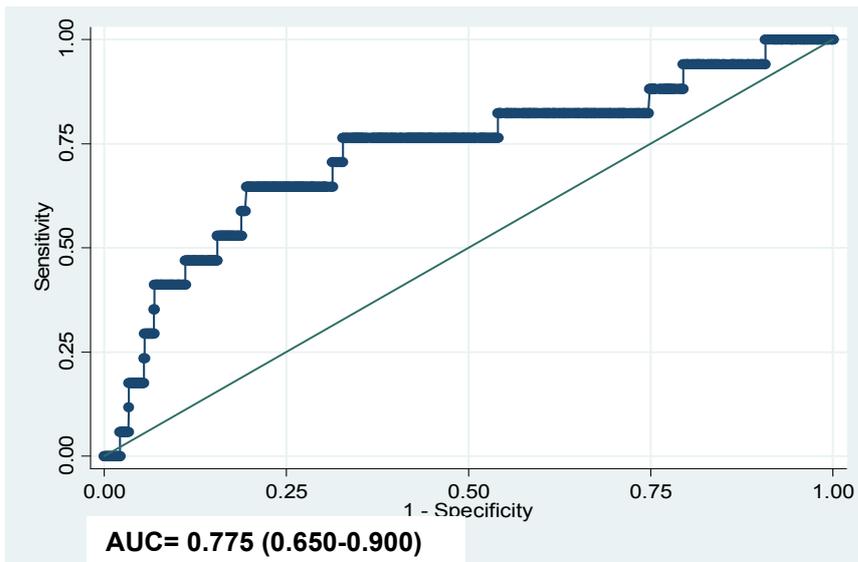


**V.14.2.2 Curvas ROC y AUC para cálculo de FOP mediante el FRAX español con densitometría en población general, varones y mujeres**

**Figura 36:** Población general (FOP; FRAX español con DXA).

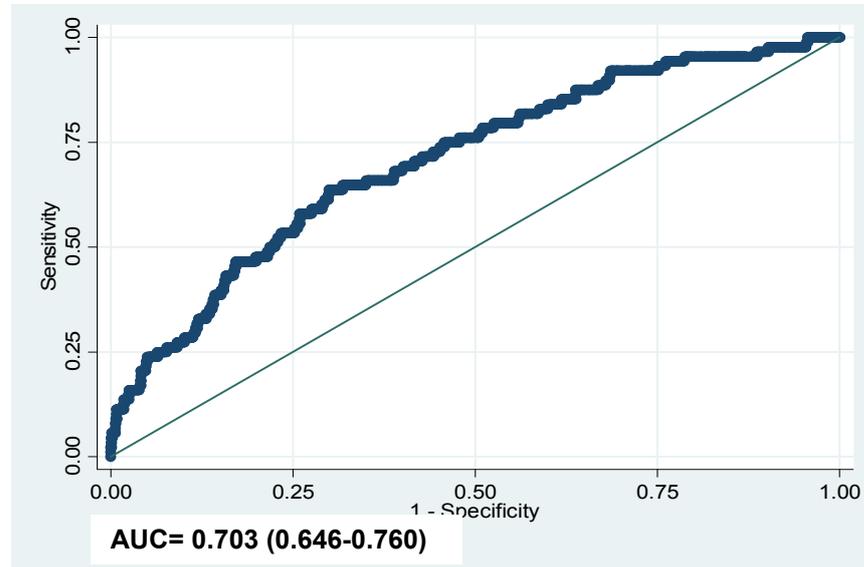


**Figura 37:** Varones (FOP; FRAX español con DXA).



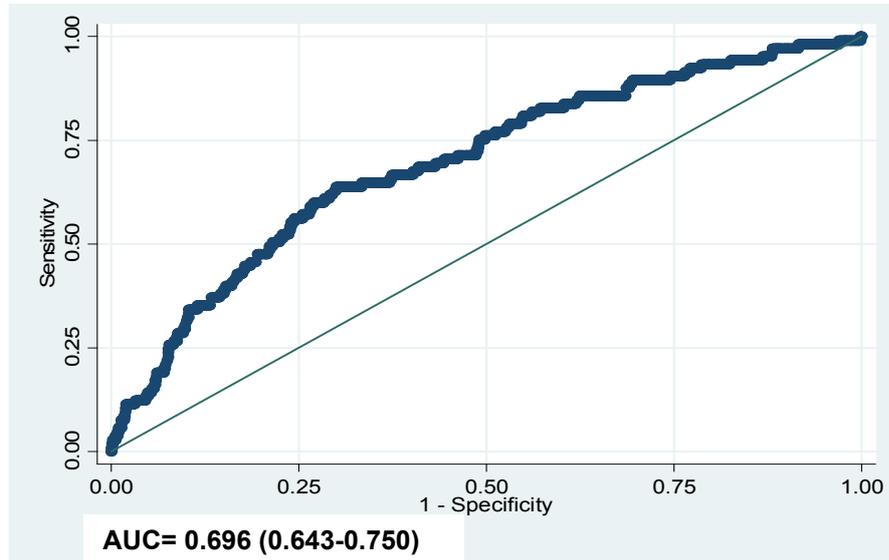
- Resultados -

**Figura 38:** *Mujeres (FOP; FRAX español con DXA).*

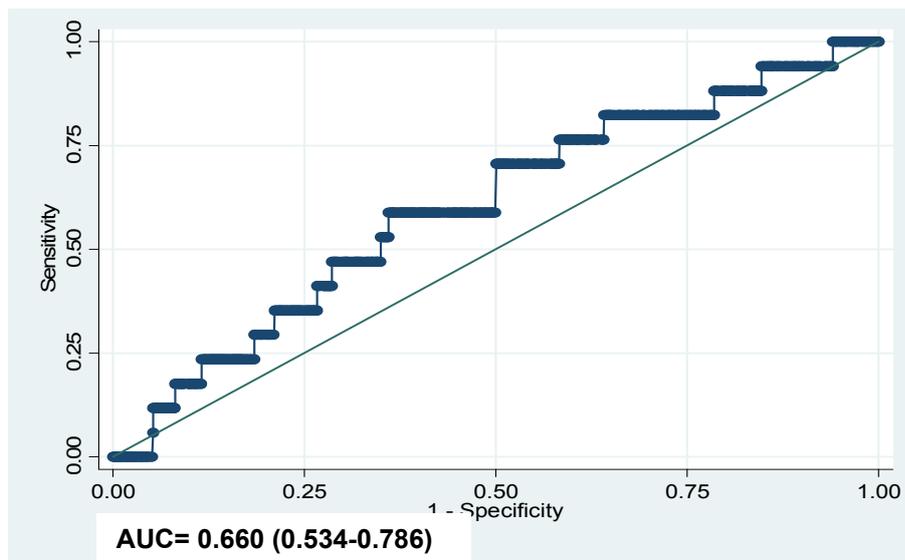


**V.14.2.3 Curvas ROC y AUC para cálculo de FOP mediante el FRAX británico sin densitometría en población general, varones y mujeres**

**Figura 39:** Población general (FOP; FRAX británico sin DXA).

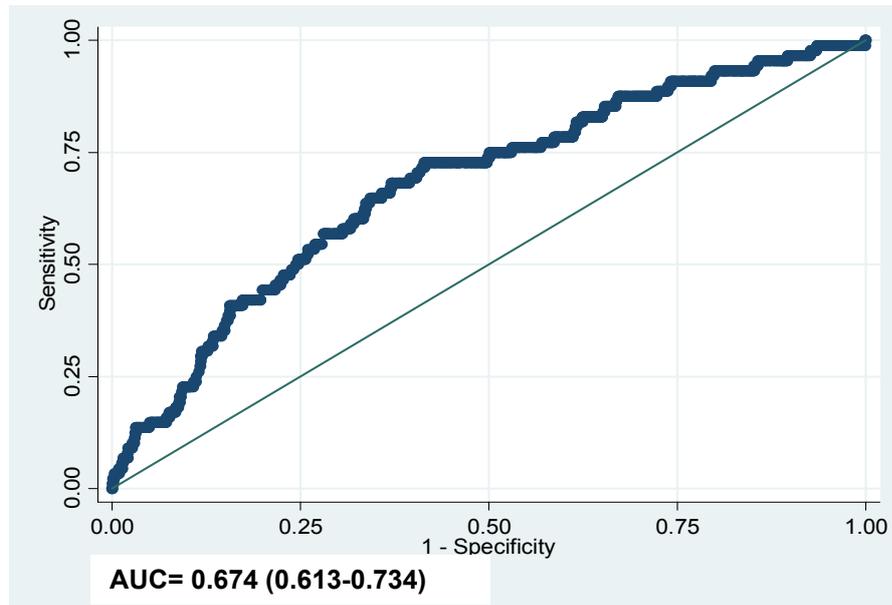


**Figura 40:** Varones (FOP; FRAX británico sin DXA).



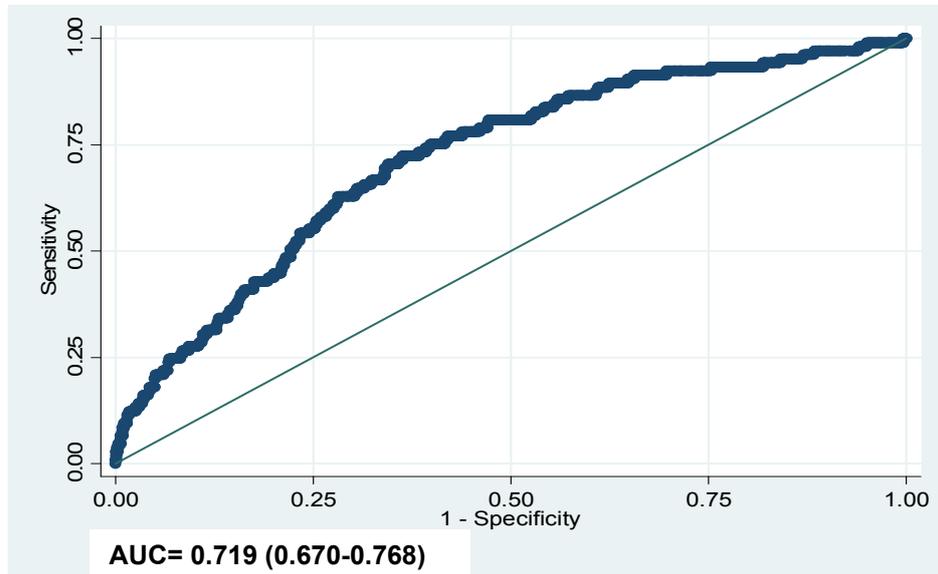
- Resultados -

**Figura 41:** *Mujeres (FOP; FRAX británico sin DXA).*

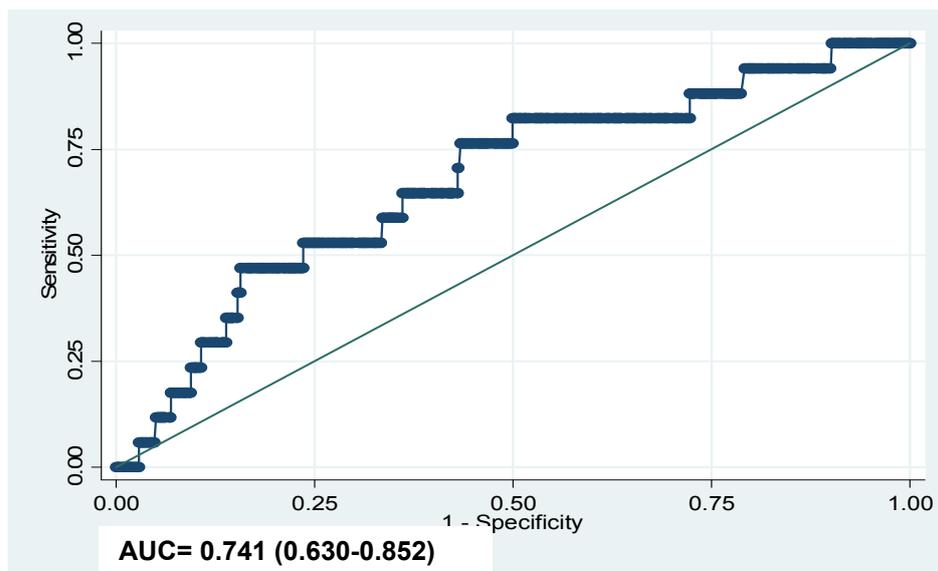


**V.14.2.4 Curvas ROC y AUC para cálculo de FOP mediante el FRAX británico con densitometría en población general, varones y mujeres**

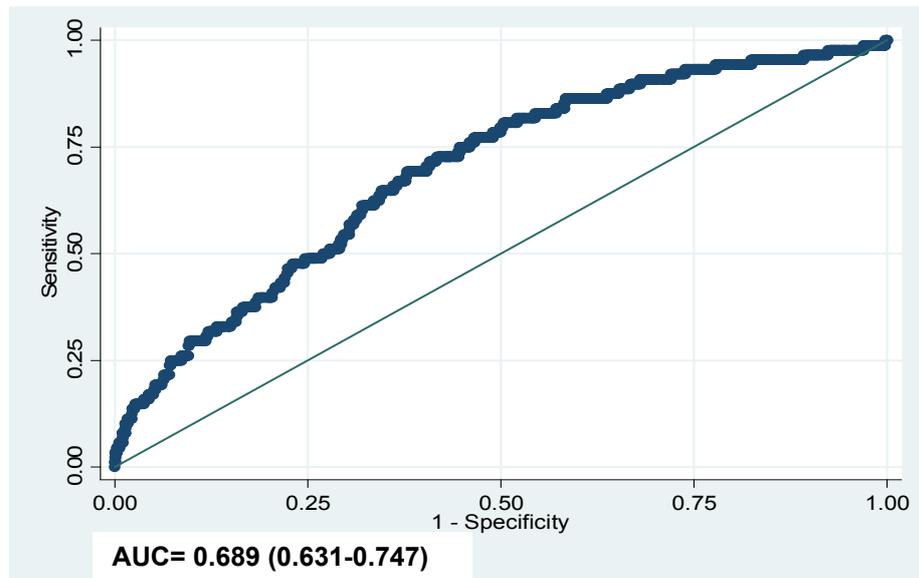
**Figura 42:** Población general (FOP; FRAX británico con DXA).



**Figura 43:** Varones (FOP; FRAX británico con DXA).

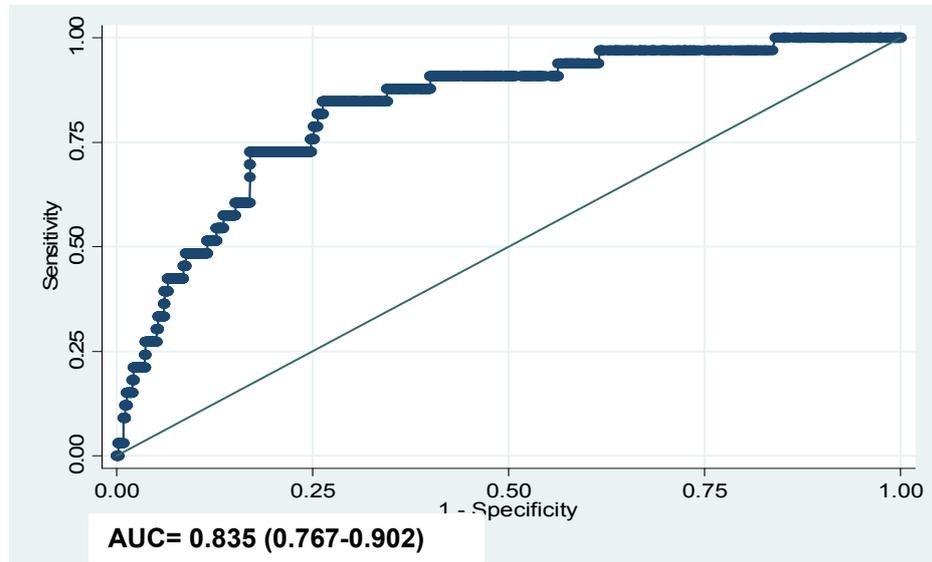


**Figura 44:** *Mujeres (FOP; FRAX británico con DXA).*

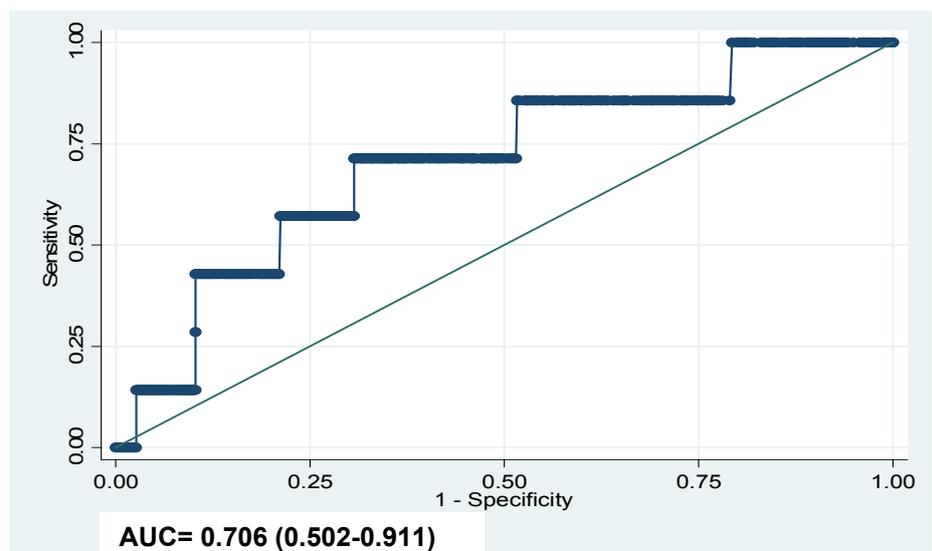


**V.14.2.5 Curvas ROC y AUC para cálculo de FC mediante FRAX español sin densitometría en población general, varones y mujeres**

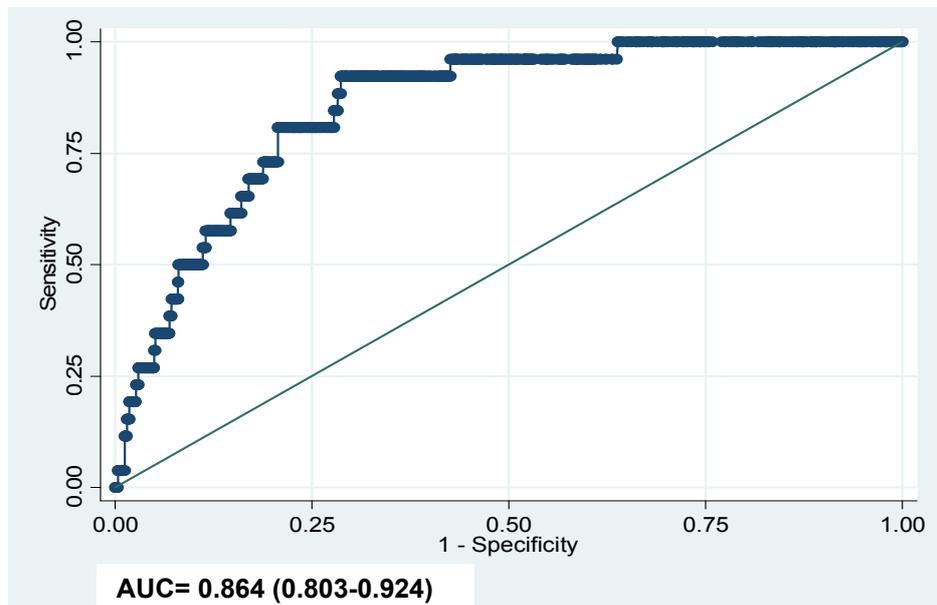
**Figura 45:** Población general (FC; FRAX español sin DXA).



**Figura 46:** Varones (FC; FRAX español sin DXA).

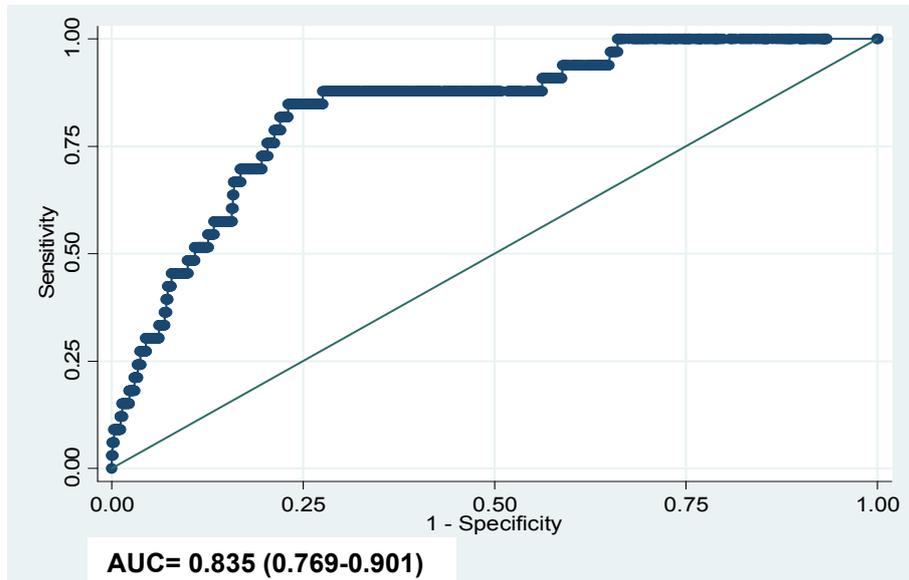


**Figura 47:** *Mujeres (FC; FRAX español sin DXA)*

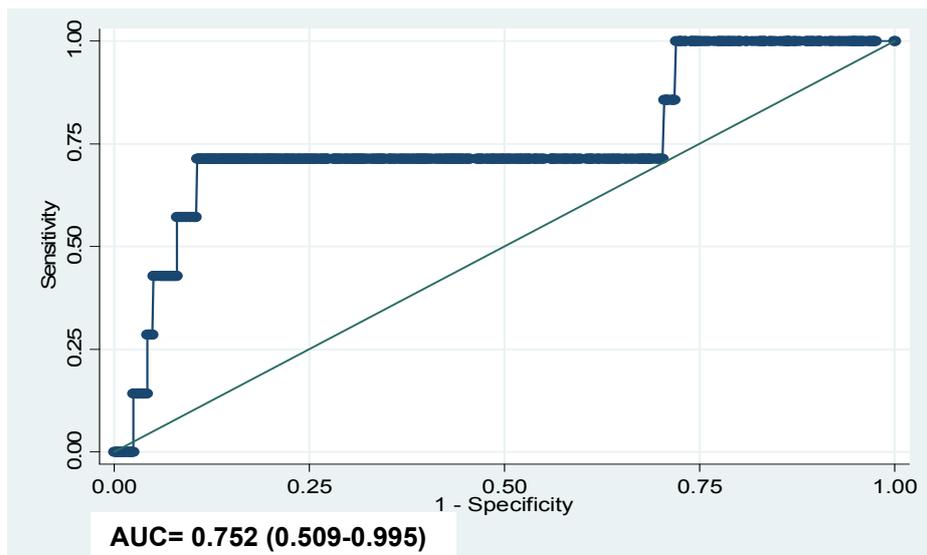


**IV.14.2.6 Curvas ROC y AUC para cálculo de FC mediante FRAX español con densitometría en población general, varones y mujeres**

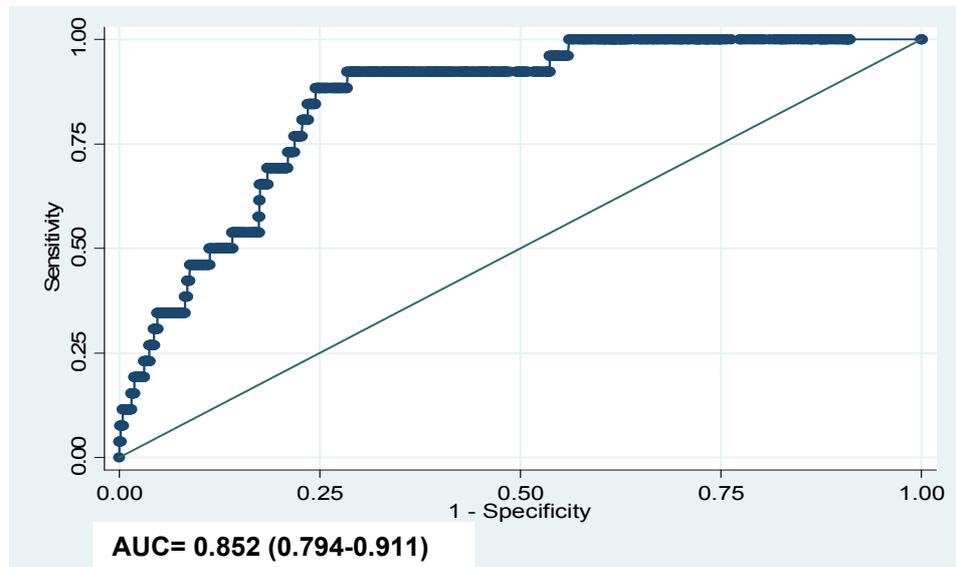
**Figura 48:** Población general (FC; FRAX español con DXA).



**Figura 49:** Varones (FC; FRAX español con DXA).

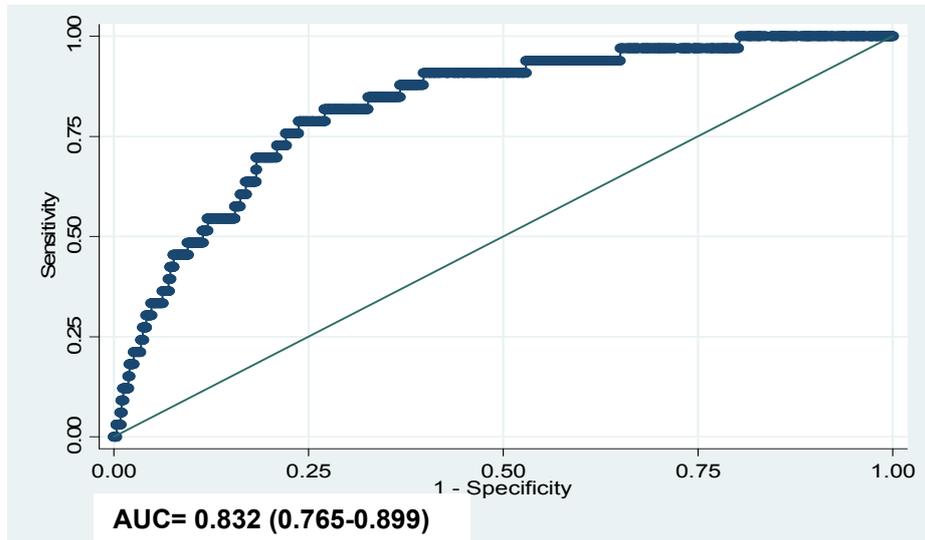


**Figura 50:** *Mujeres (FC; FRAX español con DXA).*

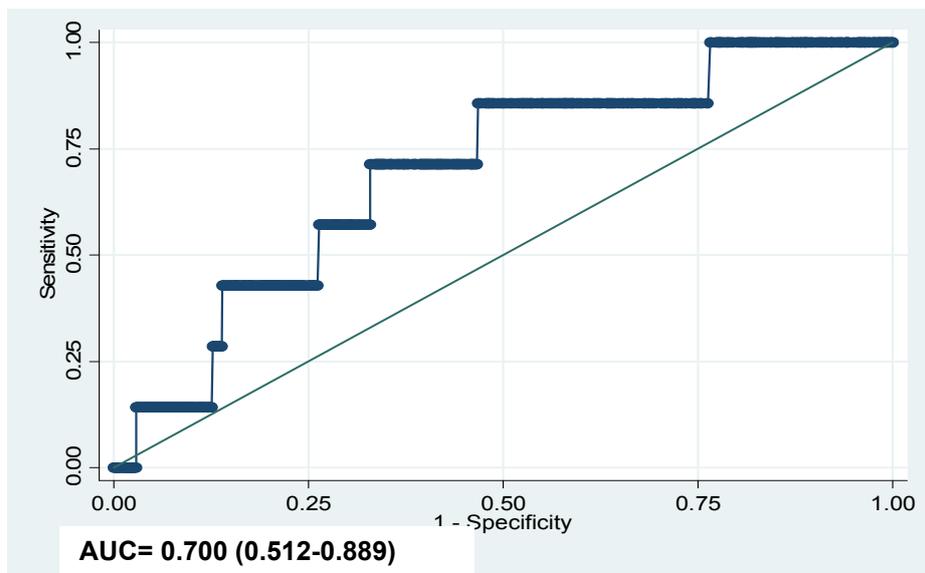


**V.14.2.7 Curvas ROC y AUC para cálculo de FC mediante FRAX británico sin densitometría en población general, varones y mujeres**

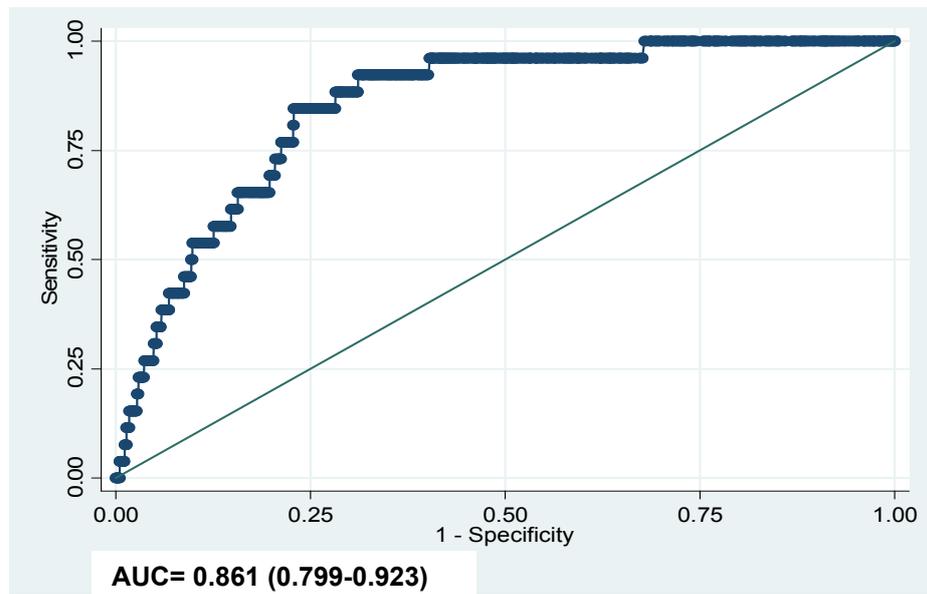
**Figura 51:** Población general (FC; FRAX británico sin DXA).



**Figura 52:** Varones (FC; FRAX británico sin DXA).

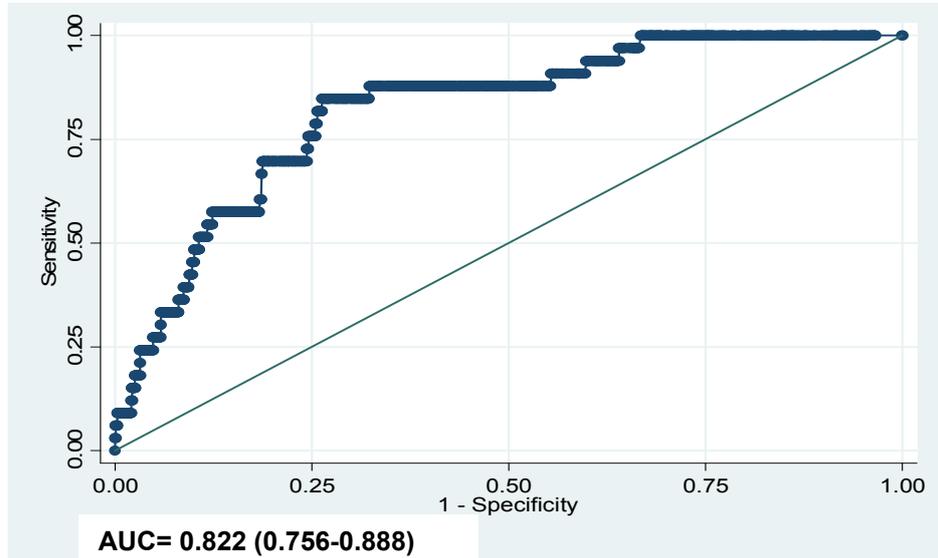


**Figura 53:** *Mujeres (FC; FRAX británico sin DXA).*

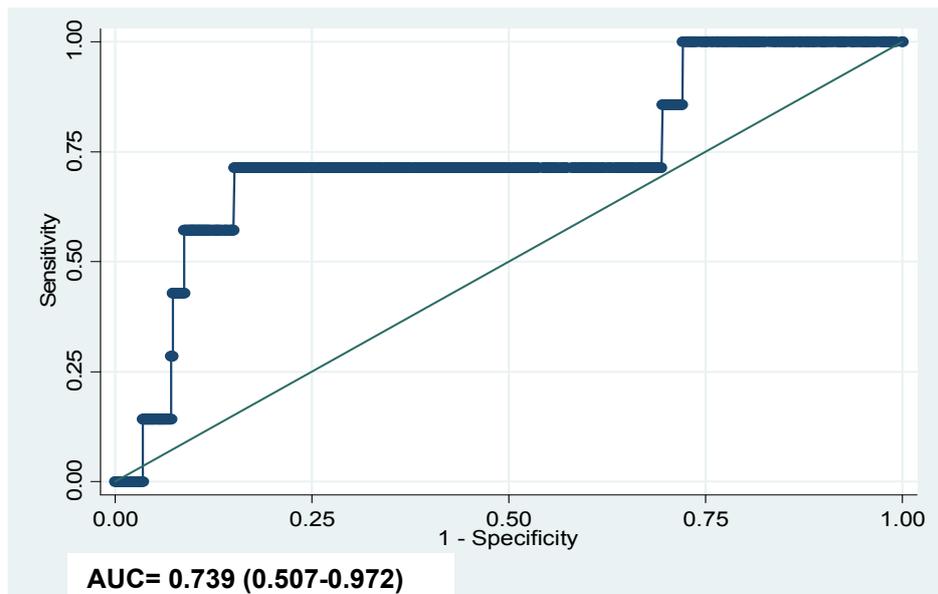


**V.14.2.8 Curvas ROC y AUC para cálculo de FC mediante FRAX británico con densitometría en población general, varones y mujeres**

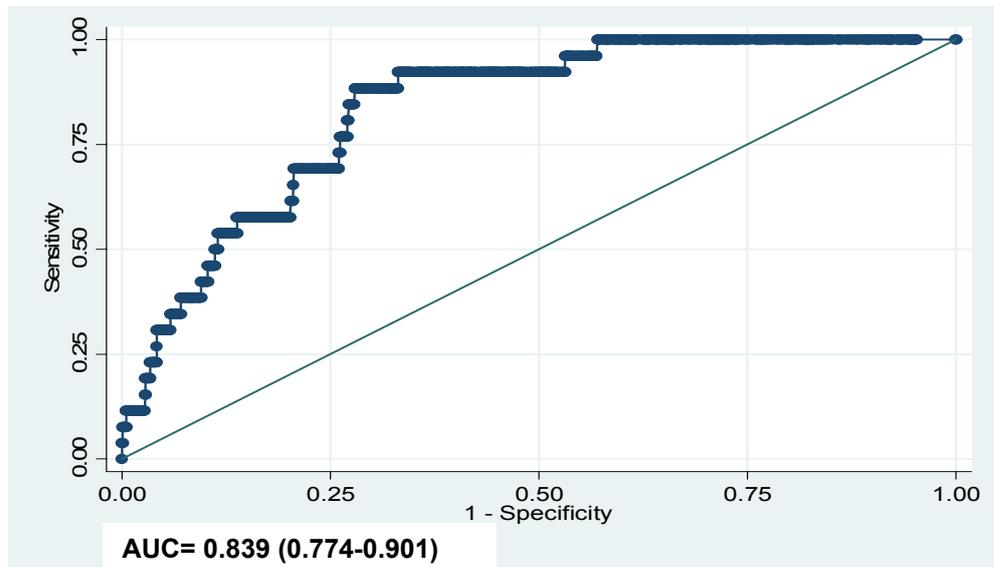
**Figura 54:** Población general (FC; FRAX británico con DXA).



**Figura 55:** Varones (FC; FRAX británico con DXA).



**Figura 56:** Mujeres (FC; FRAX británico con DXA).



#### **IV.15 Valor discriminante de la DMO lumbar y las caídas**

Se comprobó si la capacidad discriminativa del modelo FRAX español se modificaba añadiendo el índice T en columna lumbar y/o la presencia o no de caídas en el último año, aspectos que no incluye la herramienta FRAX y que suelen ser un importante objeto de controversia. Los resultados se exponen en la **tabla 33**.

**Tabla 33:** Áreas bajo la curva ROC añadiendo DMO (CL) y/o caídas.

FRAX	DMO lumbar (T score)	Caídas en el último año (si/no)	AUC ROC
FOP  con DXA	Sí	Sí	0.7226
FOP  con DXA	Sí	No	0.7257
FOP  con DXA	No	Sí	0.7255
FOP  sin DXA	No	Sí	0.7059
FC  con DXA	Sí	Sí	0.8024
FC  con DXA	Sí	No	0.8257
FC  con DXA	No	Si	0.8046
FC  sin DXA	No	Sí	0.8158

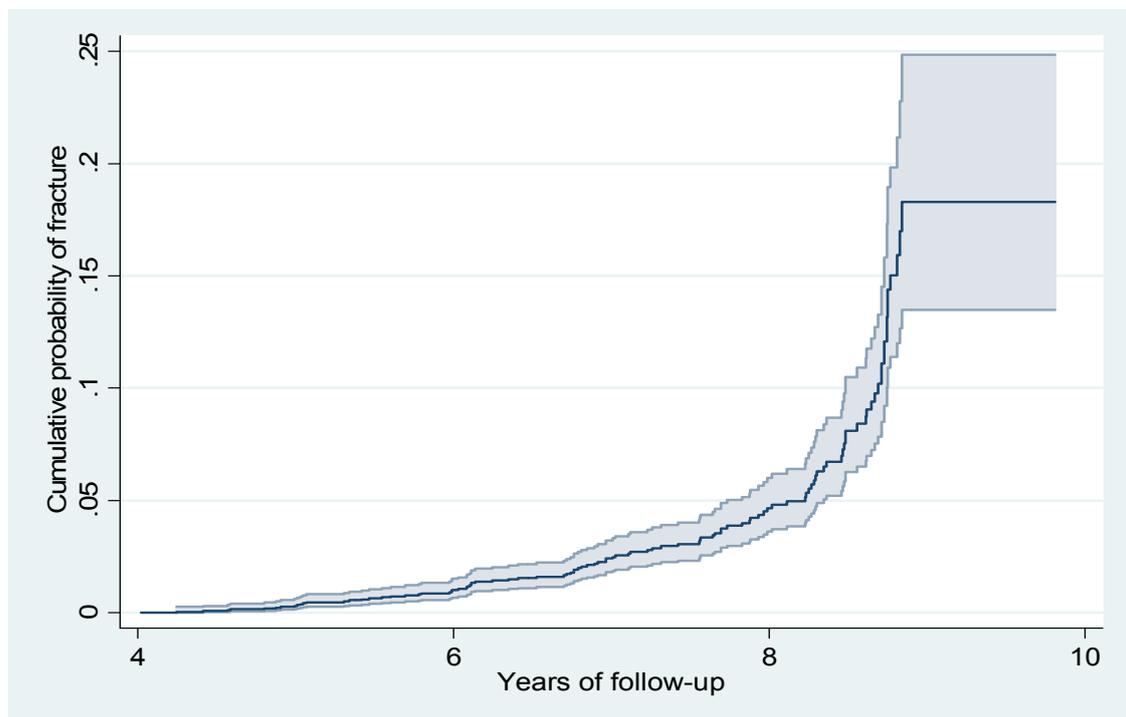
En líneas generales, puede apreciarse que el valor del AUC ROC no se modifica sustancialmente al añadirlos al modelo FRAX.

## V.16 Probabilidad acumulada de fractura

Con los datos obtenidos en los participantes de la cohorte Camargo se calculó la probabilidad acumulada de fracturas incidentes, que se representa en las **figuras 57 y 58**.

En la **figura 57** se muestra la probabilidad acumulada de fractura global ajustada a los años de seguimiento para la cohorte en su conjunto.

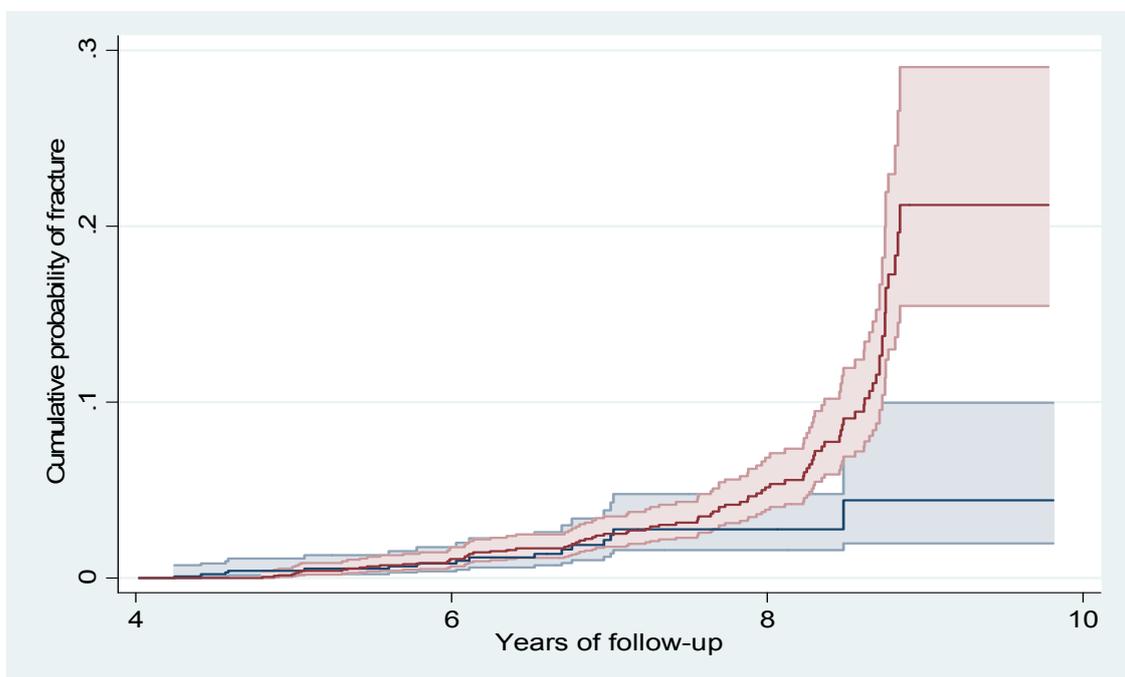
**Figura 57:** Probabilidad acumulada de fractura en la población global.



- Resultados -

En la **figura 58** se refleja la probabilidad acumulada de fractura estratificada por sexo (en color rojo las mujeres y en color azul los varones). Como puede observarse, la probabilidad acumulada de fractura a lo largo del tiempo es mayor en el grupo de las mujeres.

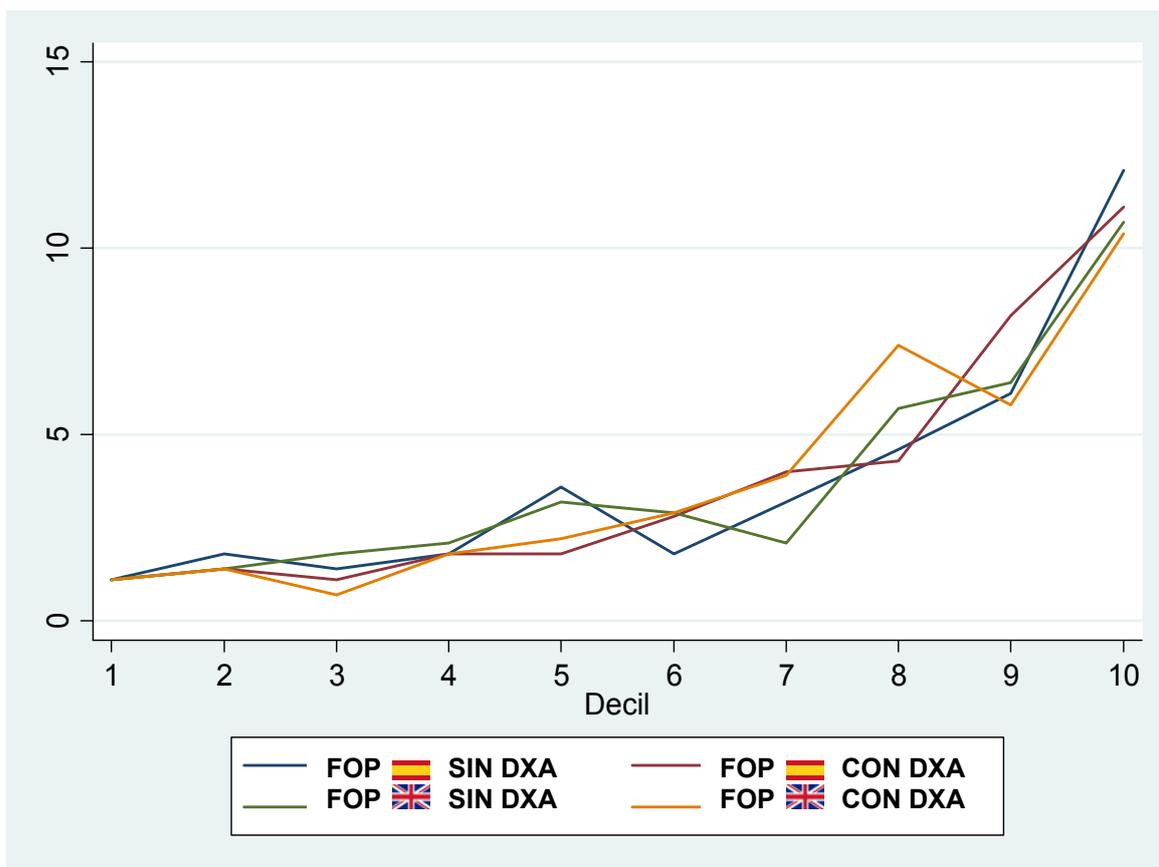
**Figura 58:** Probabilidad acumulada de fractura en varones (azul) y mujeres (rojo).



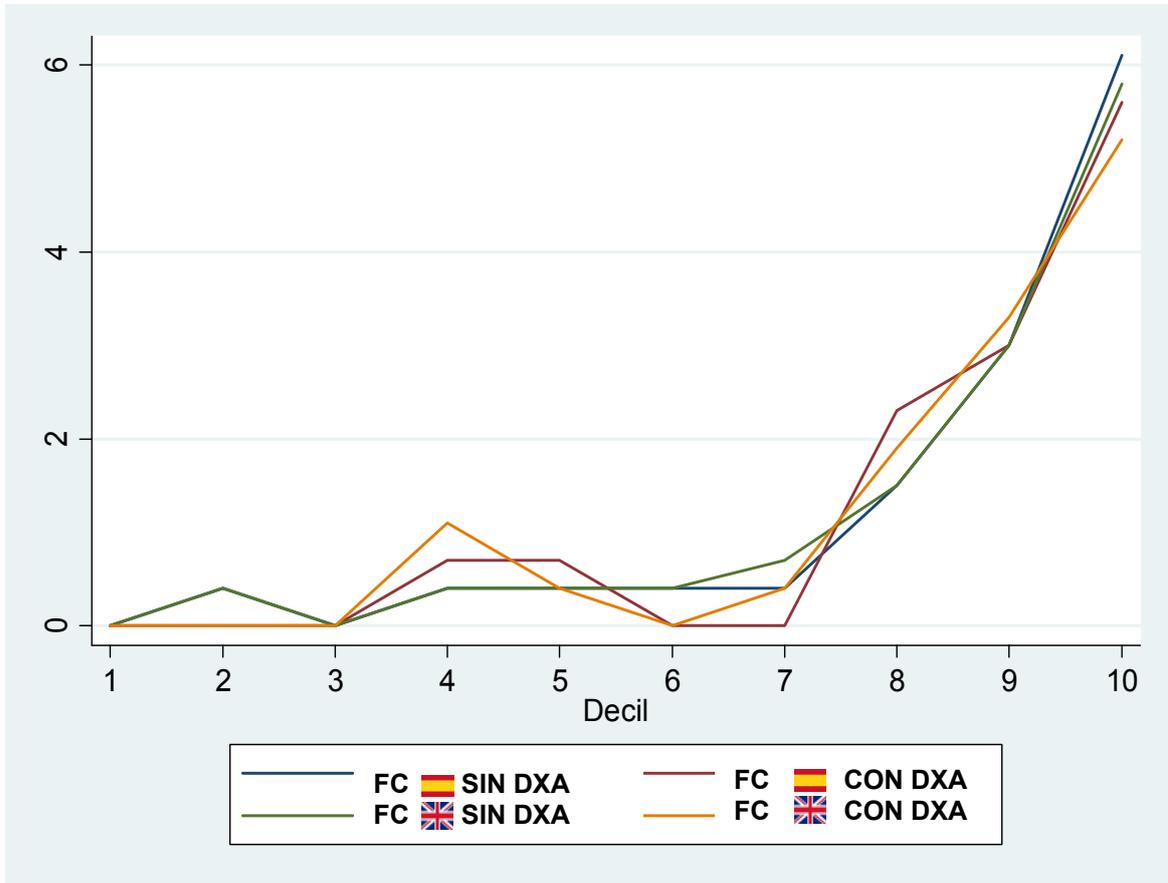
### V.17 Distribución de las fracturas incidentes (%) estimadas por el modelo FRAX español y británico por deciles de categorías de riesgo

En las **figuras 59 y 60** se representa la probabilidad respectiva de fractura principal y de cadera para cada versión del FRAX (español y británico) estratificado por deciles de riesgo, con y sin empleo de la DXA en el cálculo del modelo.

**Figura 59:** Probabilidad de FOP mediante el FRAX (español y británico) estratificada por deciles de riesgo.



**Figura 60:** Probabilidad de fractura de cadera mediante el modelo FRAX (español y británico) estratificada por deciles de riesgo.

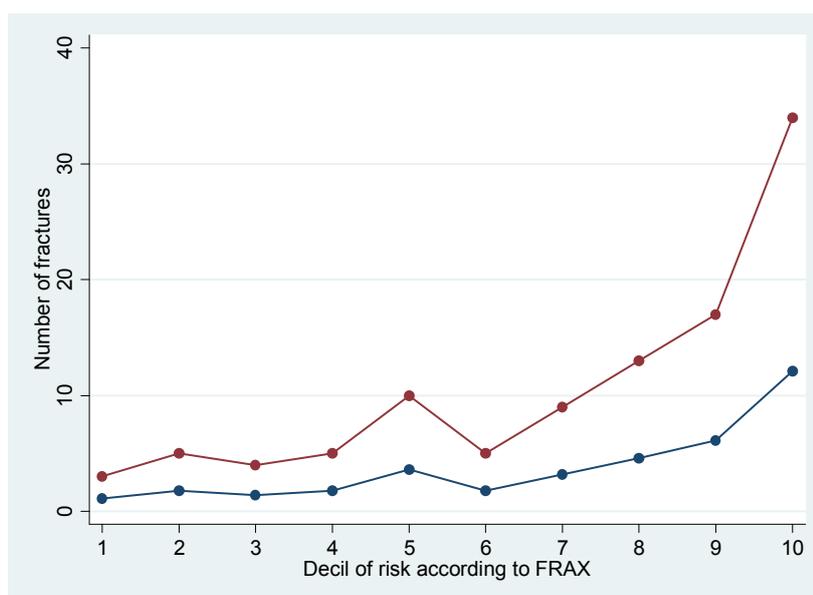


## V.18 Distribución del número de fracturas incidentes observadas y esperadas de acuerdo con el FRAX español, por deciles de categorías de riesgo

Finalmente se analizaron el número de fracturas principales y de cadera observadas en nuestra cohorte y se compararon con el número de fracturas estimadas por la herramienta FRAX por deciles de riesgo. La idea era ver si en función del decil de riesgo estimado por el FRAX, la herramienta infraestimaba o sobreestimaba la probabilidad de fractura.

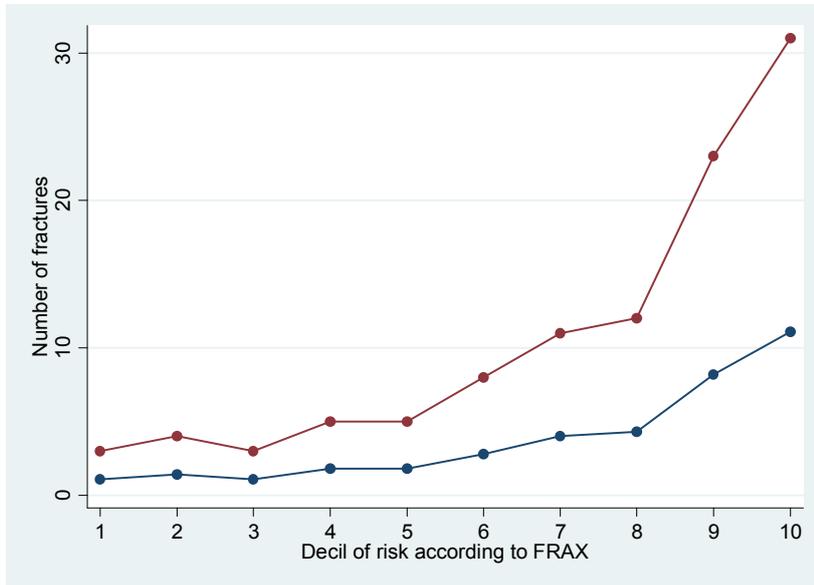
En las **figuras** siguientes (**61-64**) se muestran dichos hallazgos para el FRAX español y respecto a las FOP y de cadera calculadas con y sin datos densitométricos.

**Figura 61:** Número de FOP observadas (rojo) y estimadas (azul) por deciles de riesgo (FRAX español sin DXA).

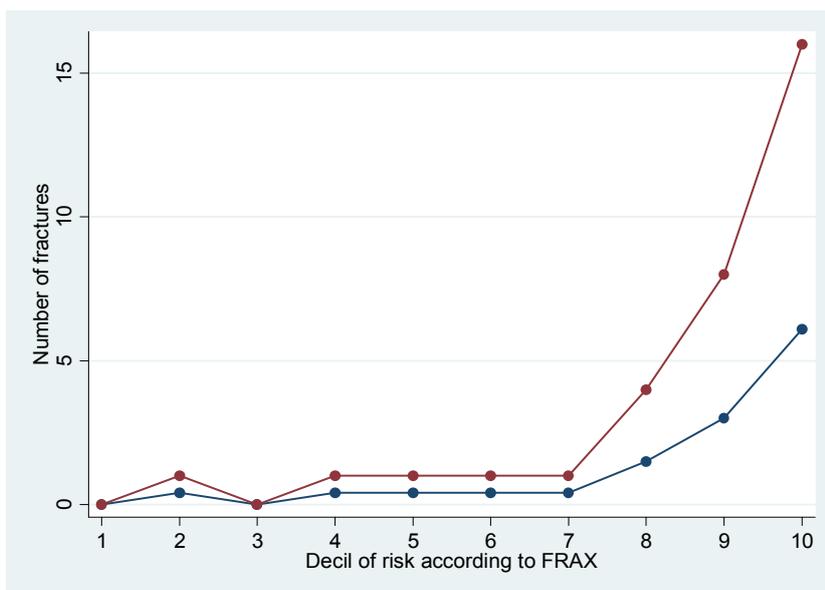


- Resultados -

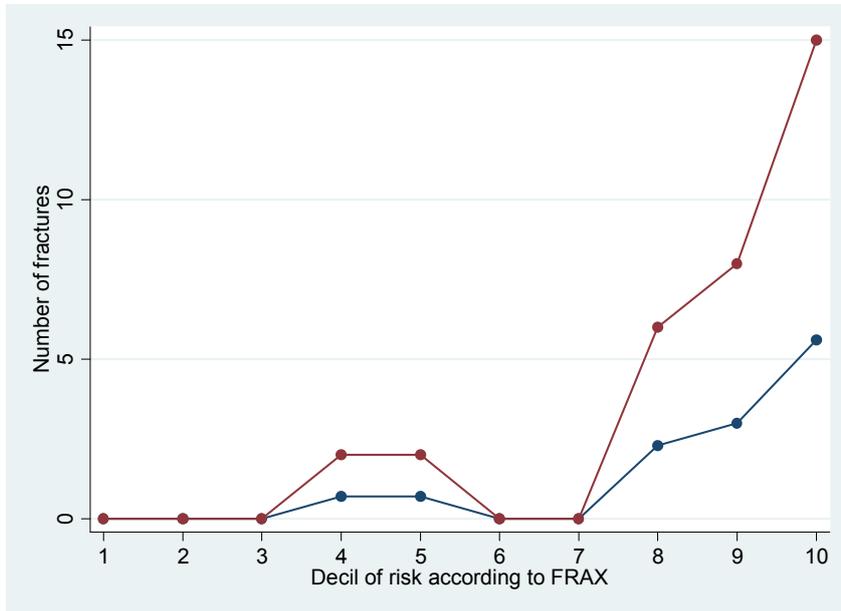
**Figura 62:** Número de FOP observadas (rojo) y estimadas (azul) por deciles de riesgo (FRAX español con DXA).



**Figura 63:** Número de fracturas de cadera observadas (rojo) y estimadas (azul) por deciles de riesgo (FRAX español sin DXA).



**Figura 64:** Número de fracturas de cadera observadas (rojo) y estimadas (azul) por deciles de riesgo (FRAX español con DXA).



Del análisis de las gráficas se puede deducir que aunque el FRAX sea una variable continua, una de sus mejores cualidades podría ser su capacidad de identificar categorías de riesgo de fractura, es decir, identificar individuos que se encuentren en riesgo normal y riesgo alto.



## **VI.DISCUSIÓN**



- Discusión -

La escala FRAX fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar el riesgo de fractura en hombres y mujeres de 40 a 90 años. El algoritmo de la herramienta no es público, aunque los interesados pueden consultar una aplicación web para calcular la probabilidad (expresada en valores absolutos, tantos por ciento) a 10 años de sufrir una fractura principal (*major osteoporotic fracture*) que incluye las fracturas de cadera, la fractura vertebral clínica, la fractura de húmero y la fractura de antebrazo distal o muñeca. Esta herramienta proporciona también el riesgo absoluto de fractura de cadera (*hip fracture*).

Tal y como señalábamos en la introducción, la herramienta FRAX incluye 10 factores de riesgo (FR) clínicos de fractura por fragilidad: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), antecedentes de fractura por fragilidad, antecedente familiar (padre o madre) de fractura de cadera, consumo de tabaco y alcohol, uso de glucocorticoides (GC) orales durante más de 3 meses, artritis reumatoide y otras causas de OP secundaria (**Figura 11**), siendo opcional incluir el valor del índice T (T-score) del cuello de fémur (DMO) obtenido mediante DXA . La probabilidad de fractura por fragilidad se computa teniendo en cuenta el riesgo de fractura y el riesgo de muerte. Esto es importante ya que algunos de los FR afectan al riesgo de fallecimiento como la edad, el sexo, el bajo IMC, el uso de GC y el consumo de tabaco. El uso de los FR clínicos de fractura por fragilidad en conjunción con la DMO (medida por DXA central) y la edad mejora la sensibilidad de la predicción de fractura sin afectar negativamente a su especificidad.

- **Discusión** -

Las limitaciones del FRAX han sido revisadas recientemente <sup>(123,124)</sup>. Esta herramienta no tiene en cuenta otros factores de riesgo de fractura como por ejemplo las caídas. Por otra parte, tampoco se tiene en cuenta la relación entre la intensidad de alguno de estos factores y el riesgo de fractura. Por ejemplo, es bien sabido que tener dos fracturas previas comporta más riesgo que una. Esta asociación es también evidente en la exposición a glucocorticoides o el consumo de tabaco y alcohol. Por otra parte, la herramienta FRAX asume una dosis promedio de prednisolona (2,5-7.5 mg/día o su equivalente) por lo que puede infraestimar el riesgo de fractura por fragilidad en pacientes que reciben dosis más altas y sobreestimar el riesgo en aquellos que toman dosis más bajas. En el Reino Unido, se han hecho ajustes promedios en mujeres postmenopáusicas (todas las edades) y en hombres de más de 50 años, de forma que, cuando se usa esta versión del FRAX (FRAX-Reino Unido) aparecen tres categorías según sea la dosis de prednisolona prescrita: baja (< 2,5), media (2,5-7,5) y alta (>7,5). En el proceso de cálculo de riesgo, la herramienta FRAX inactiva el IMC y las otras causas de OP secundaria cuando se incluye el valor de la DMO medido en el cuello femoral ya que la OMS determinó que el riesgo de fractura por fragilidad estaba mediado principalmente a través de su impacto en la DMO. Otra limitación de dicha herramienta es que cuando se requiere incluir la DMO, se usa sólo la T score para la DMO de cuello femoral (DXA central). A pesar de que el uso de la DMO en esta localización es tan bueno o mejor que otras localizaciones, la cuestión está en si la T-score de otras localizaciones y técnicas diferentes a la DXA central pueden ser usadas para la estimación del riesgo de fractura por fragilidad. Desafortunadamente, tanto la T como la Z-score varían según el

método y el lugar en que se mida (columna, cuello femoral, cadera total, etc). La DMO en columna lumbar se mide frecuentemente mediante DXA y es la localización ideal para monitorizar el tratamiento farmacológico y, por tanto, hay mucho interés en la incorporación en la herramienta FRAX de las medidas de la DMO en columna lumbar. Lo mismo sucede con las medidas de DMO en el esqueleto periférico de aquellos casos donde no hay disponibilidad de utilizar equipos de DXA y realizar mediciones en el esqueleto central. La herramienta FRAX está disponible en su versión 3.8 para 47 países de los 5 continentes, en 20 idiomas. Las diferencias existentes entre países o regiones en la incidencia de fractura de cadera o en la esperanza de vida contribuyen a la heterogeneidad en la probabilidad de fractura por fragilidad de estas poblaciones <sup>(125)</sup>.

El modelo FRAX fue desarrollado usando 9 cohortes de base poblacional. La cohorte española incluyó poco más de 200 pacientes y formaba parte del European Prospective Osteoporosis Study <sup>(126)</sup>, un estudio prospectivo de seguimiento que implicaba a pacientes de Madrid, Oviedo, Las Palmas y Barcelona <sup>(127)</sup>. El modelo FRAX español fue calibrado con datos de mortalidad de España y estudios de incidencia de fractura proximal de fémur realizados en Barcelona, Sevilla, Madrid, Islas Canarias, Zamora y Cantabria. Hay que tener en cuenta que la información referente a la incidencia de fractura de cadera en España es adecuada, pero no disponemos de estudios adecuados que hayan valorado la incidencia de lo que se consideran como fracturas principales, por lo que la estimación del riesgo de fractura principal en la versión española del FRAX deriva fundamentalmente de la relación entre las

fracturas proximales de fémur y las fracturas osteoporóticas principales observadas en otras latitudes, concretamente en la ciudad de Malmö, Suecia (52,115). Por lo tanto, es importante disponer de resultados de otras cohortes, propias del contexto donde se analice la capacidad discriminativa y predictiva del FRAX español. Hasta donde llega nuestro conocimiento, actualmente hay tan sólo cuatro estudios de cohortes de base poblacional que hayan intentado validar la herramienta FRAX-España: el estudio CETIR (128), el estudio ECOSAP (52,115) (estudio sobre la ecografía ósea en Atención Primaria), el estudio FRIDEX(110) (estudio sobre factores de riesgo de osteoporosis y densitometría ósea por absorciometría de rayos X ) y el estudio FRODOS(54) (Fractures Osteoporotiques de les Dones d'Osona). A ellos nos referiremos en la discusión de los resultados que hemos obtenido en nuestra tesis.

Tal y como hemos comentado con anterioridad, en este estudio nos hemos planteado aplicar el modelo FRAX español a una cohorte prospectiva de nuestro país (la cohorte Camargo) y comparar sus resultados con los obtenidos al aplicar a la misma cohorte otros modelos europeos del FRAX, concretamente el del Reino Unido. De acuerdo con los objetivos planteados en esta tesis, comentaremos los resultados de nuestro trabajo, considerando en primer lugar el riesgo de fractura basal. Para ello, analizaremos el riesgo de fractura osteoporótica principal (FOP) y de cadera (FC) en las mujeres y varones de nuestra cohorte utilizando tanto el modelo español como el británico, con o sin densitometría ósea (DMO). Posteriormente, describiremos la prevalencia de otros factores de riesgo no incluidos en la herramienta FRAX y analizaremos la posible relación entre algunos de ellos, como los valores de

DMO en columna lumbar y cadera total, los ultrasonidos, los niveles séricos basales de los marcadores de remodelación, vitamina D o PTH y el riesgo de fractura estimado a través de la escala FRAX. Finalmente, analizaremos la incidencia de fracturas osteoporóticas en los hombres y mujeres de nuestra cohorte y dedicaremos una especial atención a lo que constituye el objetivo principal de esta tesis: valorar la capacidad de la versión española del FRAX para predecir el riesgo de fractura osteoporótica en las mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años de nuestra región así como su capacidad discriminativa.

### **VI.1 Riesgo basal de fractura osteoporótica principal y de cadera en las personas incluidas en la cohorte Camargo**

El riesgo basal de fractura osteoporótica principal (FOP) y de cadera (FC) de las personas incluidas en nuestro estudio, alcanzó el 4,9% y 1,7%, respectivamente, según el modelo español del FRAX. Al aplicar el modelo británico estas cifras aumentaron de forma manifiesta (8,7% y 2,3%, respectivamente). Como cabría esperar, el riesgo obtenido fue mayor en las mujeres que en los hombres, tanto con el modelo español (FOP y FC en mujeres: 5,7% y 2,0%, respectivamente; FOP y FC en varones: 3,2% y 1,2%, respectivamente) como con el británico (mujeres: 10,3% y 2,7%; varones: 5,9% y 1,6%, respectivamente) y aumentó con la edad. Con ambos modelos, el riesgo de fractura fue menor en las mujeres cuando se utilizó el valor de la densitometría en cuello femoral, mientras que no se observaron grandes cambios en los varones (**Tabla 34**).

### **VI.1.1. Riesgo de fractura en mujeres utilizando el modelo español sin DMO**

Como hemos comentado previamente, el riesgo de FOP y FC en las mujeres de nuestro estudio alcanzó el 5,7% y 2,0%, respectivamente. Podríamos decir que nuestros resultados son en líneas generales similares a los obtenidos por otros autores españoles. No obstante, conviene señalar que las características de las personas incluidas en estos estudios son muy heterogéneas, lo que dificulta su comparación. Así, en el estudio ECOSAP<sup>(52,115)</sup> que incluyó a 5.201 mujeres de 65 o más años (media  $\pm$  DE: 72  $\pm$  5 años), el riesgo de fractura principal y de cadera fue sensiblemente superior (8,8 $\pm$ 5,9% y 3,7 $\pm$ 4,4%, respectivamente), lo que podría guardar relación con su edad (casi diez años superior a la de las mujeres incluidas en nuestro estudio). Por el contrario, en el estudio FRIDEX<sup>(110)</sup>, se observan tasas de riesgo menores (FOP: 3,8%, FC: 0,9%) que probablemente guardan también relación con la edad de la mujeres incluidas en el estudio, que en este caso fue casi diez años menor (56,8  $\pm$  8,0 años). No parece seguir esta tendencia los resultados aportados por Tebé et al<sup>(128)</sup>, en el que se analizaron 1.231 mujeres con edades comprendidas entre 40 y 90 años (media 56,8 años), en las que el riesgo de FOP fue algo mayor (4,6%). Sin embargo, los resultados obtenidos en la cohorte FRODOS<sup>(54)</sup> –riesgo del 5,3% para la FOP y del 1,2% para FC- compuesta por casi 3.000 mujeres postmenopáusicas con una media de edad de 65 años, muy similar a la nuestra, son equiparables a los observados en nuestro estudio. Algo parecido sucede con los resultados de la cohorte ESOSVAL<sup>(129)</sup>, o en el llevado a cabo por Gómez- Vaquero et al<sup>(111)</sup> en las que el riesgo de fractura osteoporótica principal y de cadera alcanzó el 5,5% y el 1,9%, respectivamente en el primer caso y el 6,3% y 2,1%,

- Discusión -

respectivamente, en el segundo (**Tabla 34**). También en estas series, la media de edad (64 y 62 años, respectivamente) fue muy similar a la de las mujeres de nuestra serie (63 años).

**Tabla 34.** Características basales de las mujeres de las distintas cohortes españolas y riesgo de FOP y de FC aplicando la herramienta FRAX sin DMO.

	FRODOS	FRIDEX	ESOSVAL	Gómez- Vaquero	ECOSAP	CETIR	CAMARGO
<b>Población (n)</b>	2.968	770	5.310	853	5201	1231	1.809
<b>Edad (años)</b>	65,5	56,8	64,3	62,0	72,3	56,8	63,0
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,6	27,7	-	27,0	29,2	-	28,7
<b>Fx. Previa (%)</b>	21,8	22,8	15,8	26	20,2	15,0	16,7
<b>Fx.Familiares (%)</b>	22,2	15,7	14,3	14	16,8	23,5	11,1
<b>Tabaco (%)</b>	3,1	11,2	10,6	11	2,2	-	13,4
<b>Alcohol (%)</b>	1,4	0,5	0,7	1	1,6	-	12,3
<b>Glucocorticoides (%)</b>	5,6	3,7	6,6	10	2,1	-	1,9
<b>A.Reumatoide (%)</b>	0,5	1,4	-	10	0,8	-	1,2
<b>OP secundaria (%)</b>	26,7	-	11,9	36	-	-	18,8
<b>T- cuello femoral</b>	-1,18±0,9	-	-	-1,25±0,9	-	-1,4±1	-1,13±1,0
<b>FOP</b>	5,3	3,8	5,5	6,3	8,8	4,6	5,7
<b>FC</b>	1,2	0,9	1,9	2,1	3,7	-	2,0

- Discusión -

Por otra parte, además de la edad, cuando se analizan las características de las mujeres incluidas en las distintas cohortes españolas, la prevalencia de los restantes factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX, tampoco es homogénea. Por ejemplo, la prevalencia de tabaquismo y, sobre todo, la ingesta de alcohol fue mayor en las mujeres de nuestro estudio que en las de las restantes series (**Tabla 34**), mientras que los antecedentes de fractura previa o fractura de cadera en los padres fue, en nuestro caso, similar al de la cohorte ESOSVAL <sup>(129)</sup> pero algo menor que en las otras series. La prevalencia de artritis reumatoide fue similar a la observada en los otros estudios (0,5-1,4%), mientras que la de tratamiento con glucocorticoides fue parecida a la de la cohorte ECOSAP <sup>(52,115)</sup> y algo menor que la observada en los otras tres cohortes (**Tabla 34**). Conviene señalar que las pacientes valoradas por Gómez Vaquero et al <sup>(111)</sup> fueron seleccionadas entre aquellas que eran remitidas a una unidad de densitometría para valorar la masa ósea. Por ello, al igual que sucede con la cohorte FRIDEX <sup>(110)</sup>, no son totalmente representativas de la población general. De hecho, el porcentaje de mujeres con artritis reumatoide, las que seguían tratamiento con glucocorticoides o las que presentaban una osteoporosis secundaria es claramente superior al que se observa en las otras series.

Por el contrario, el índice de masa corporal (IMC) fue semejante en todos los estudios, oscilando entre los 26,7 kg/m<sup>2</sup> de la cohorte FRODOS <sup>(54)</sup> y los 29,2 kg/m<sup>2</sup> de la cohorte ECOSAP <sup>(52,115)</sup>. En la cohorte ESOSVAL <sup>(129)</sup> no describen el valor medio del IMC, pero comentan que el 36,5% de las mujeres eran obesas (IMC≥30 kg/m<sup>2</sup>) y tan sólo el 1,3% presentaba un IMC<20 Kg/m<sup>2</sup>.

Finalmente, el valor medio de la T-score en cuello femoral fue similar al observado en las mujeres de la cohorte FRODOS<sup>(54)</sup>, y algo mayor que el del estudio de Gómez-Vaquero et al<sup>(111)</sup>, mientras que la prevalencia de osteoporosis secundaria fue algo menor en nuestra serie. Como puede apreciarse en la **tabla 34**, al igual que sucedía con el IMC, los valores densitométricos no están recogidos en todos los estudios. Es el caso del ECOSAP<sup>(52,115)</sup> en el que sólo se valoraron los parámetros ultrasonográficos y no se determinó la DMO mediante DXA. Sin embargo, en las otras dos series, a pesar de que no se detallan los valores medios de DMO, sí que se recoge el porcentaje de mujeres con criterios densitométricos de osteoporosis. Así en la cohorte FRIDEX<sup>(110)</sup>, el 25,8% de las mujeres sin fracturas presentaba una T igual o menor de 2,5 en cualquiera de las tres localizaciones habituales (columna lumbar, cuello femoral o cadera total), mientras que en la cohorte ESOSVAL<sup>(129)</sup> esta cifra alcanzó el 27,5%, cifras tan sólo algo mayores que las descritas en las mujeres de nuestro estudio (23,5%).

### **VI.1.2 Riesgo de fractura en varones utilizando el modelo español sin DMO**

Los estudios sobre osteoporosis y fracturas no son tan frecuentes en los varones como en las mujeres, lo que dificulta la comparación de nuestros resultados. Nuestra cohorte estaba compuesta por un total de 992 varones, con una media de edad similar a la de las mujeres, 64 años. En ellos, el riesgo de fractura osteoporótica principal y de cadera, alcanzó el 3,2% y 1,2%,

respectivamente, cifras cercanas a la mitad de las que hemos descrito en las mujeres.

Nuestros resultados son también en este caso similares a los publicados por San Félix-Genovés et al en la cohorte ESOSVAL <sup>(129)</sup> (**Tabla 35**). Al igual que sucedía con las mujeres, tanto la edad, como la mayoría de los factores de riesgo presentan una prevalencia similar en ambas cohortes, a excepción del hábito alcohólico y los antecedentes de fractura previa que fueron de nuevo mayores en las personas de nuestra cohorte. Al igual que sucedía con las mujeres, llama por tanto la atención la elevada prevalencia de ingesta de alcohol en los varones de nuestra cohorte. Por ejemplo, en el citado estudio se observan cifras similares de consumo de tabaco (alrededor del 20%) pero mucho menores de alcohol (4%). Los criterios del FRAX para considerar como positivo el consumo de alcohol establecen una cifra de al menos, 3 unidades de alcohol/día, lo que supondría un consumo de 21 unidades de alcohol/semana como mínimo. En el caso de los varones de la cohorte ESOSVAL se consideró que consumían alcohol cuando la ingesta superaba las 28 unidades/semana. Esta diferencia a la hora de catalogar el consumo habitual de alcohol entre nuestro estudio y el previamente referido podría explicar, pero tan sólo en parte, la disparidad de prevalencias entre ambas cohortes. Cabe también la posibilidad de que se trate de fenómenos ligados a distintos aspectos culturales y geográficos.

- Discusión -

Finalmente, existen otros dos estudios, aunque con menor número de personas, que también valoran el riesgo de fractura mediante el FRAX en varones españoles. En el primero <sup>(130)</sup>, los resultados coinciden en líneas generales con los nuestros, mientras que el segundo <sup>(131)</sup>, llevado a cabo en varones más jóvenes, el riesgo de fractura es menor (**Tabla 35**).

**Tabla 35:** Características basales de los varones de los distintos estudios españoles y riesgo de fractura osteoporótica principal (FOP) y de cadera (FC) aplicando la herramienta FRAX sin DMO.

	Gómez- Navarro (130)	López- González (131)	ESOSVAL (129)	CAMARGO
Población (n)	431	251	5.725	992
Edad (años)	65,8	46,8	65,6	64,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,4±4,3	24,6±3,2	-	29,0±3,5
Fx. Previa (%)	3,7	1	5,2	15,9
Fx. Familiares (%)	10,4	14,4	12,0	6,4
Tabaco (%)	21,1	13,0	20,9	19,7
Alcohol (%)	30,9	3,0	4,0	50,7
Glucocorticoides (%)	2,8	1,6	4,4	1,4
A. Reumatoide (%)	0,9	0	-	1,1
OP secundaria (%)	2,3	4,6	13,0	7,5
DMO cuello femoral	-	0,95±0,15	-	0.82±0,12
FOP	3,7	2,1	2,8	3,2
FC	1,7	0,2	1,1	1,2

## **VI.2 Diferencias entre los modelos del FRAX español y británico**

Hemos analizado también el riesgo de fractura osteoporótica, principal y de cadera, en personas incluidas en nuestra cohorte empleando el modelo británico de la escala FRAX. Atendiendo al riesgo de fractura, el Reino Unido se encuentra entre los países con un riesgo elevado (al igual que Alemania, Finlandia o la población caucásica de Estados Unidos, entre otros), mientras que España pertenece a los países considerados como de riesgo moderado (junto con Francia y otros países del área mediterránea, Nueva Zelanda o la población hispana y asiática estadounidense) <sup>(132)</sup>. Por tanto, no es de extrañar que al utilizar el FRAX británico el riesgo de fractura sea mayor.

De hecho, al aplicar el modelo británico en el conjunto de las personas de nuestra cohorte, el riesgo de fractura, principal y de cadera, aumentó de forma manifiesta pasando del 4,9 y 1,7% obtenido con el FRAX español, al 8,7% y 2,3%, respectivamente, con el FRAX británico. Al analizar ambos sexos por separado se observó que al aplicar el FRAX británico a las mujeres de nuestra cohorte, el riesgo de FOP prácticamente se duplicó (pasando del 5,7% al 10,3%) mientras que el de FC también aumentó, aunque de forma menos manifiesta (del 2,0% al 2,7%). En el caso de los varones, sucedió algo parecido. El riesgo de FOP y de FC pasó del 3,2% y 1,2%, respectivamente, cuando se aplicaba el modelo español, al 5,9% y 1,6%, respectivamente, al aplicar el modelo británico. Es decir aumentos entorno al 80% en el caso de las fracturas principales y del 30% en el caso de las fracturas de cadera. Hasta

donde nosotros sabemos, tan sólo hay un par de trabajos que hayan valorado los resultados del FRAX español y británico en grupos suficientemente numerosos de nuestro país. Así, Kanterewicz et al <sup>(54)</sup>, analizaron el comportamiento del FRAX británico, incluyendo los resultados de la DMO en cuello femoral, en las mujeres de la cohorte FRODOS. Estos autores observaron que el riesgo de fractura principal fue del 11,09% mientras que el de fractura de cadera alcanzó el 1,87%. Como puede observarse, también en este estudio el riesgo de FOP se duplica prácticamente cuando se emplea el FRAX británico, aumentando también el riesgo de FC pero en mucha menor cuantía, lo que volvería a coincidir con la idea de que el riesgo de FOP está infraestimado en la actual versión del FRAX español. Por otra parte, los resultados de las mujeres de la cohorte FRODOS y de nuestra cohorte coinciden de forma notable entre sí y son a su vez similares a los descritos en mujeres irlandesas y británicas cuando se aplica la herramienta FRAX británica. Así, Cummings et al <sup>(60)</sup>, en 338 mujeres postmenopáusicas con edades comprendidas entre los 50 y los 85 años (media: 66 años) observaron que el riesgo de fractura principal alcanzaba el 10,8% mientras que el riesgo de fractura de cadera era del 2,8%. Cabe señalar, además que la prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo (IMC, tabaquismo, alcohol, y, en menor medida el T-score en cuello femoral) fueron similares al de las mujeres de nuestra serie. Sin embargo, y como cabría esperar, en otro grupo formado por 246 mujeres que participaron en este estudio y que habían sido reclutadas por presentar recientemente una fractura por fragilidad, el riesgo fue claramente superior (FOP: 21,3% y FC: 7,3%).

Finalmente, y también como cabría esperar, la correlación entre ambos métodos –español y británico- fue muy buena, alcanzando valores de  $r$  por encima de 0.9, tanto en las mujeres como en los varones (**Tablas 20 - 22 y Figuras 23- 30.**). Llama la atención que la  $r$  es mayor al comparar el FRAX británico y español cuando los resultados se obtienen en las mismas condiciones: con DMO o sin DMO, incluso cuando se valora la relación entre el riesgo de fractura principal con el de cadera. Por el contrario, la relación entre el riesgo de fractura en una determinada localización (por ejemplo FOP) es menor entre el FRAX británico y español cuando los resultados no se obtienen en las mismas circunstancias, es decir en un caso con DMO y en el otro caso sin ella. Por ejemplo, si analizamos el grado de relación entre el riesgo de sufrir una fractura principal utilizando el FRAX español sin DMO con el riesgo de fractura de cadera utilizando el FRAX británico, también sin DMO, la  $r$  es de 0,918 (**Tabla V.16**). Sin embargo, si comparamos el riesgo de fractura principal utilizando el FRAX español sin DMO con el riesgo, también de fractura principal, obtenido al aplicar el FRAX británico, en este caso con DMO, la relación es menor ( $r$ : 0,756). Es más, la relación entre el riesgo de fractura entre ambos modelos -español y británico, por ejemplo sin DMO- es mayor ( $r > 0,9$ ), que la que se observa en el modelo español entre el riesgo de fractura con o sin DMO, aunque se analice el mismo tipo de fractura ( $r$  de alrededor de 0,7- 0,8). Tal y como comentaremos con más detalle a continuación, estas diferencias podrían guardar relación con la trascendencia que tienen la edad y los restantes factores de riesgo, frente a la DMO en el cálculo del riesgo de fractura a través de la herramienta FRAX y a que el riesgo de fractura principal se haya estimado basándose en el riesgo de fractura de cadera.

### **VI.3 Diferencias en el riesgo de fractura al utilizar el FRAX con o sin DXA.**

Otro de los objetivos de nuestro estudio ha consistido en valorar el riesgo de fractura cuando se añaden los resultados de la densitometría en el cuello femoral. Como puede apreciarse en las **tablas 18 y 19**, el comportamiento de ambos sexos fue un tanto dispar. En las mujeres el riesgo de fractura osteoporótica, especialmente el de fractura de cadera, disminuyó al introducir los datos de la densitometría, tanto con el modelo español como con el británico. Sin embargo, en los varones no se observaron grandes diferencias. Concretamente, en las mujeres de nuestra serie, tras introducir los datos de la DMO, el riesgo de FOP disminuyó alrededor de un 10% con el modelo español y algo más de un 3% cuando se utilizó el modelo británico. En el caso de la fractura de cadera, con ambos modelos, el riesgo disminuyó en cerca de un 20%. Nuestros resultados coinciden a grandes rasgos con lo publicado previamente por otros autores. En el estudio CANAL (Canarias-Alicante) <sup>(133)</sup>, llevado a cabo en 339 mujeres postmenopáusicas, se observa una disminución del 10% en el riesgo medio de fractura cuando se incluyen los parámetros de la densitometría. Por otra parte, Gómez-Vaquero et al <sup>(111)</sup> comprobaron que el riesgo de fractura de las 853 mujeres analizadas en su serie disminuyó también al introducir los datos densitométricos, pasando en el caso de la FOP del 6,3% al 5,4% y en el caso de la FC del 2,15% al 1,5%. Por tanto, también estos autores observan que la disminución del riesgo es más evidente en el caso de la fractura de cadera, superando incluso el 20% que hemos observado en nuestro estudio (descenso cercano al 30%). No se conocen bien las causas de estos cambios aunque podrían guardar relación

con el peso que tienen en el FRAX la edad y la DMO y sus posibles variaciones, sobre todo cuando se trata de casos extremos. Así, en un estudio llevado a cabo en 180 mujeres de Tennessee (EEUU) <sup>(134)</sup> se observó que el grado de coincidencia para establecer el umbral de tratamiento de acuerdo con las guías de la NOF, utilizando el riesgo de fractura obtenido mediante el FRAX con o sin DMO, alcanzó casi el 90%. Sin embargo, conviene señalar que los casos discrepantes se dieron fundamentalmente en las mujeres jóvenes y en las de mayor edad con valores de masa ósea no habituales para su edad. Concretamente la discrepancia entre los valores del FRAX con o sin DMO se observaron en las mujeres jóvenes con IMC alto y T-score bajo y en las mujeres más ancianas con T-scores normales. Estas observaciones pueden considerarse lógicas si tenemos en cuenta que la inclusión de la DMO neutraliza el efecto del IMC, así como el de la presencia de una osteoporosis secundaria, en el cálculo del riesgo de fractura.

Algo similar han planteado Gómez-Vaquero et al <sup>(111)</sup>. En este trabajo se comenta que el descenso en el riesgo de fractura que acontece cuando se utilizan los datos densitométricos, no se observa en aquellas mujeres que tienen un T-score por debajo de dos. De hecho, a partir de esta cifra, el riesgo de fractura principal y de cadera, aumenta de forma evidente y supera claramente al que se obtiene cuando se utiliza el FRAX sin DMO. Por el contrario, con T-scores entre -2 y +0,5, las diferencias permanecen más o menos estables (menor riesgo cuando se utiliza la DMO).

A diferencia de lo que sucede en las mujeres, en los varones de nuestra serie no hemos observado cambios evidentes. Tan sólo en el caso de la FOP y utilizando el modelo británico, el riesgo aumentó ligeramente (6%). Roig et al <sup>(135)</sup>, en un estudio llevado a cabo entre 192 participantes, que incluía 45 varones, observaron que el riesgo de fractura, principal y de cadera, disminuyó al añadir los resultados de la densitometría. Por tanto, no podemos comparar nuestros resultados con los proporcionados por otros autores españoles, aunque cabe suponer que la escasa proporción de varones entre las personas de las nueve cohortes que se utilizaron para diseñar el FRAX, las diferencias en la masa ósea entre ambos sexos, así como su evolución a lo largo de los años, podrían justificar estos hallazgos.

#### **VI.4 Factores de riesgo de fractura osteoporótica no incluidos en el FRAX**

Ya hemos comentado que la herramienta FRAX® incluye 10 factores de riesgo clínicos de fractura por fragilidad, pero no tiene en cuenta otros factores de riesgo de fractura. Por ello, diversos autores han planteado la inclusión de algunos de ellos en las escalas de predicción de riesgo de fractura, como el FRAX, ya que consideran que su peso específico en la génesis de la fractura es trascendente y no puede obviarse <sup>(136-138)</sup>. Es el caso de las caídas o de la DMO en columna lumbar. Por ello, como veremos más adelante, hemos evaluado si la inclusión de algunas de estas variables mejoraba la capacidad discriminante de la escala FRAX. Por otra parte, entre los objetivos de nuestro trabajo figura conocer la prevalencia de otros factores de riesgo no incluidos

en la herramienta FRAX en los hombres y mujeres de nuestra cohorte, así como determinar la posible relación entre el riesgo de fractura obtenido mediante el FRAX y algunos de estos factores. En nuestro caso hemos analizado la relación entre el riesgo basal de fractura y los valores de DMO en columna lumbar y cadera total, los parámetros ultrasonográficos, los niveles séricos basales de hormonas calciotropas (25OHD y PTHi) y los marcadores de la remodelación ósea (PINP y CTX). Por ello, vamos a comentar a continuación estos aspectos.

#### **VI.4.1 Sedentarismo**

Como ya se destacó en la Introducción, la escasa actividad física es uno de los factores de riesgo de fractura <sup>(97)</sup>, por lo que parecería lógico que estuviera incluido en el FRAX. Sin embargo, una de las razones por las que probablemente no se ha incluido el sedentarismo entre los factores de riesgo de la escala FRAX es la heterogeneidad en los criterios utilizados para su valoración. En nuestro estudio, se consideró sedentario a aquel individuo que presentaba lo que en términos coloquiales denominamos como una vida tipo “cama-sillón”. De esta manera, se clasificó como sedentarios a menos del 1% de los varones y a cerca de un 3% de las mujeres. Sin embargo, en otros estudios los resultados han sido muy dispares, lo que, como hemos referido, dificulta la estimación de la posible influencia de la actividad física sobre el riesgo de osteoporosis. Así, Papaioannou et al <sup>(139)</sup> analizaron los resultados de varios estudios observacionales, sin llegar a poder establecer una relación significativa entre la actividad física y el desarrollo de osteoporosis. Drake et al

<sup>(140)</sup> comentan también la heterogeneidad de los resultados que se obtienen cuando se intenta relacionar la actividad física y la osteoporosis dada la disparidad en las formas de evaluar la primera, lo que determina que, en ocasiones, los resultados sean contradictorios. En España, en el estudio llevado a cabo por Sanfélix-Genovés et al <sup>(129)</sup>, se consideró sedentaria a la persona que pasaba sentada la mayor parte del día o había realizado menos de 2 episodios de más de 20 minutos de actividad física en las 2 semanas previas a su inclusión en el estudio. Con estos criterios, el 25% de las mujeres de su cohorte eran sedentarias, por lo que abogan por incluir este factor a la hora de cuantificar el riesgo de fractura. Esta cifra sería sensiblemente superior a la observada en las mujeres de nuestro estudio (3%). Sin embargo, en el estudio ECOSAP <sup>(52)</sup> el número medio de horas de ejercicio a la semana alcanzó las 16 horas, oscilando el intervalo de confianza al 95% entre las 15,7 y las 16,5 horas semanales, por lo que el porcentaje de mujeres sedentarias se acercaría más a nuestros resultados que a los del estudio ESOSVAL. En el resto de las cohortes españolas que hemos comentado no se registran parámetros en relación con la actividad física de los participantes.

#### **VI.4.2 Caídas**

Las caídas son uno de los principales factores de riesgo de fractura y pueden causar además otras lesiones, así como incapacidad, institucionalización e incluso la muerte, especialmente en las personas mayores. Son, además muy frecuentes. Aproximadamente un tercio de las personas mayores que viven en la comunidad se caen cada año. En personas

- Discusión -

institucionalizadas la incidencia y prevalencia de caídas es aún mayor; así se ha descrito en el medio residencial una incidencia anual de caídas entre 0,7 y 1,6 por anciano. Al menos el 50% de los ancianos ingresados en residencias asistidas sufrirá una o más caídas al año, y más del 60% de estos ancianos tienen historia de caídas durante el año previo. Al valorar estos datos, hay que tener en cuenta que los porcentajes podrían ser mayores, ya que frecuentemente la incidencia real de caídas es difícil de conocer porque en muchas ocasiones una caída se considera un episodio “normal en relación con la edad” y no se comunica y, por otra parte, en ocasiones, el propio paciente no las refiere por miedo a sufrir restricciones. También se ha descrito que entre el 13-32% de los ancianos no recuerdan las caídas sufridas en los meses previos <sup>(141)</sup>.

Con respecto a la edad y al género se ha descrito que la incidencia de las caídas aumenta con la edad y suelen ser más comunes en las mujeres, aunque al aumentar la edad se suelen igualar las diferencias entre ambos sexos. Un importante porcentaje de las personas que caen lo hacen en repetidas ocasiones.

También es un problema relativamente frecuente a edades más tempranas. Estudios de base poblacional en individuos sexagenarios en nuestro país estiman la incidencia anual entre un 25% y un 33%, llegándose a alcanzar cifras superiores al 50% en octogenarios <sup>(142,143)</sup>. Aunque la mayoría de las caídas no tienen consecuencias físicas graves, sí que pueden ocasionar

contusiones, heridas, etc. Aproximadamente el 1% de las caídas comportarán una fractura; sin embargo, en el 90% de las fracturas sí existe el antecedente de caída previa. Hay que recordar que la caída no es el único factor que influye en la fractura, sino que también lo harán la fuerza de la misma y la masa ósea del paciente. Además hay que tener en cuenta otras consecuencias de las caídas como las derivadas de la estancia prolongada en el suelo y las secuelas de la posible inmovilidad tras la caída <sup>(144-146)</sup>.

En nuestro estudio se valoró la presencia de caídas durante el año previo a la visita basal. Como puede apreciarse en la **tabla 5**, el 15,3% de los varones y el 26,7% de las mujeres habían sufrido al menos una caída durante el último año. Estas cifras están en sintonía con otros estudios realizados en nuestro país. En el ECOSAP <sup>(52,115)</sup> llevado a cabo en mujeres mayores que las nuestras, la prevalencia fue exactamente igual a la nuestra (26,7%); en el subgrupo de mujeres con fractura del FRIDEX <sup>(110)</sup> fue del 32%, mientras que en las no fracturadas alcanzó el 22,3% y en el ESOSVAL <sup>(129)</sup> (población mixta) fue del 26% en las mujeres y 15% en los varones, cifras que también coinciden con las de nuestro estudio. El FRODOS <sup>(54)</sup> no recogió datos al respecto. Otros estudios a nivel internacional <sup>(147,148)</sup> vienen a refrendar dichos resultados, identificando las caídas como un factor de riesgo significativo y que puede actuar como predictor independiente del riesgo de fractura. Los factores responsables de una caída son muy numerosos. Pueden ser intrínsecos (relacionados con el propio paciente) o extrínsecos (derivados de la actividad o del entorno), aunque en la mayoría de ocasiones la etiología es multifactorial. Por ejemplo, en el estudio EPIDOS <sup>(149)</sup> se identificó, entre otras, la dificultad

para realizar el tándem y los problemas de agudeza visual como causas predisponentes de riesgo de caída y de fractura de cadera. En este sentido cabe mencionar que en nuestro trabajo se observó que el 40% de las personas de nuestra cohorte presentaba una disminución de la agudeza visual, mientras que tan sólo un 9% presentaban dificultad para levantarse de una silla. Ambos factores se observaron con mayor frecuencia en las mujeres.

Sin embargo, la inclusión de las caídas dentro de las escalas parece dificultosa por varios motivos. En una revisión sobre factores de riesgo de osteoporosis realizada por Kanis et al <sup>(123)</sup> se enumeran los siguientes: en primer lugar, los datos existentes no son de calidad suficiente como para ajustar cuantitativamente las caídas dentro del algoritmo de la herramienta FRAX ya que la información acerca de las mismas está disponible en una minoría de las cohortes analizadas, con lo cual la pérdida de información es más que considerable; en segundo lugar la interrelación entre el riesgo de caídas y los factores de riesgo que conforman la escala FRAX no se ha analizado de forma fiable en ningún estudio internacional; en tercer lugar, se aduce que tampoco se ha estudiado de forma concreta la relación entre el riesgo de caídas y la mortalidad. De cualquier manera, como veremos más adelante, hemos intentado valorar en nuestro estudio si la inclusión de las caídas podría mejorar la capacidad predictiva de la herramienta FRAX en las personas de nuestra cohorte

### **VI.4.3 Ingesta de calcio**

La ingesta adecuada de calcio desempeña un importante papel en el desarrollo y mantenimiento del esqueleto. De hecho, la mayoría de las Guías de Práctica Clínica aconsejan consumir al menos 1.000 a 1.200 mg al día <sup>(150,151)</sup>. En nuestro estudio, por lo tanto, se observan cifras inferiores a las recomendadas, alcanzándose los 650 mg/día de ingesta media en las mujeres y los 500 mg/día en los varones. Hay que tener en cuenta que estas cifras reflejan el calcio ingerido en productos lácteos exclusivamente, por lo que la ingesta total de calcio rondaría los 1.000 mg en las mujeres y los 800 mg en los varones. En otros trabajos españoles, los hallazgos fueron similares. Por ejemplo, en el ECOSAP <sup>(52,115)</sup> el consumo medio de calcio en productos lácteos alcanzó los 900 mg/día. Por otra parte, en la cohorte ESOSVAL <sup>(129)</sup> se observó que hasta un 21% de los varones y un 12% de las mujeres consumían menos de 500 mg de calcio al día. Por tanto, la baja ingesta cálcica sería el factor de riesgo más prevalente en los hombres y el quinto en las mujeres, por lo que estos autores abogan por incluirlo en las diferentes escalas de cálculo de riesgo como predictor independiente de fractura (al igual que el sedentarismo y las caídas). En los demás estudios nacionales comentados hasta ahora, es decir en el FRODOS <sup>(54)</sup>, FRIDEX <sup>(110)</sup> y CETIR <sup>(128)</sup>, no se aporta información acerca de estos aspectos.

De cualquier manera, al igual que sucede con el sedentarismo, la falta de homogeneidad en los registros mostrada por los diferentes estudios hace que la interpretación de los resultados sea dificultosa y, por ende, no pueda

obtenerse un ajuste cuantitativo adecuado para el cálculo de riesgo de fractura (139,140).

#### **VI.4.4 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo**

La deficiencia de vitamina D es muy común entre la población española y, a pesar de que no todo el mundo está de acuerdo en definir a partir de qué concentración sérica de 25(OH)D podemos aceptar que existe un déficit de vitamina D, la mayoría de los autores establecen como deseables cifras entorno a los 20-30 ng/ml (152). Tal y como se observa en la **tabla 7**, los resultados de nuestro trabajo indican que los valores medios de 25(OH) D de las personas de nuestra cohorte se sitúan alrededor de los 23 ng/ml. Estos valores son similares a los descritos en otros estudios tanto dentro como fuera de nuestro país (153,154). Nuestros resultados muestran también la existencia de una moderada prevalencia (5%) de deficiencia de vitamina D (valores por debajo de 10 ng/ml) y una alta prevalencia (40%) de hipovitaminosis D (25(OH)D < 20 ng/ml) en las mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años de nuestra región. De hecho, solo un 17% de los sujetos estudiados presentaban valores de vitamina D por encima de los 30 ng/ml, cifra considerada como deseable por la mayoría de los expertos. Como cabría esperar, las concentraciones de 25(OH) D disminuyeron con la edad y cambiaron a lo largo del año, observándose los valores más bajos en invierno (20±7 ng/ml) y los más altos en verano (26±8 ng/ml; p<0,0001. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos. Sin embargo, hay que señalar que más del 10% de las mujeres recibían suplementos de vitamina D, mientras que en los varones esta cifra no llegó al 2%. En el caso de la PTH, hemos encontrado que los valores medios se sitúan en torno a 51

- Discusión -

pg/ml, no volviendo a encontrar diferencias significativas entre ambos sexos. Al igual que sucedía con la vitamina D, se observa una relación positiva entre los valores de PTH y la edad, que, en nuestro estudio, se ha traducido en una diferencia de aproximadamente un 30% entre los valores del grupo de mayor edad (>75 años) y los del grupo de menos de 60 años.

Algunos de estos aspectos así como la relación de los niveles de vitamina D con los valores de PTH, la ingesta de calcio o la densidad mineral ósea en las personas de nuestra cohorte, acaban de ser publicados, por lo que no nos vamos a detener en comentarlos de forma pormenorizada <sup>(155)</sup>.

En cuanto a los marcadores de la remodelación ósea, habría que señalar que se trata de una serie de sustancias cuya concentración en sangre u orina, proporcionan información dinámica del recambio óseo. Entre los marcadores de formación ósea destacan la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y los propéptidos carboxi y aminoteminal del procolágeno tipo I (PICP y P1NP) y entre los de resorción, los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre y orina, y NTX en orina) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (FATR 5b). Diversas organizaciones internacionales <sup>(156)</sup> han recomendado el uso del P1NP (formación) y del s-CTX (resorción) en los estudios clínicos.

Los marcadores óseos no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis, aunque ayudan a valorar el riesgo de fractura y su modificación con el tratamiento es útil para evaluar la respuesta al mismo <sup>(156)</sup>. Por ello, algunos

autores han planteado la posibilidad de incluir las concentraciones de PINP y CTX entre los factores de riesgo de la herramienta FRAX <sup>(157)</sup>.

En nuestro estudio, y de nuevo como cabría esperar, los marcadores de remodelación alcanzaron valores más altos en las mujeres postmenopáusicas que en los varones. Estas diferencias se observaron tanto en los marcadores de formación (PINP: 44,9 vs. 34,1 ng/ml;  $p < 0.0001$ ) como en los de resorción (CTX: 0,358 vs. 0,268 ng/ml;  $p < 0.0001$ ). Por otra parte, al igual que sucedía con la PTH, las concentraciones de ambos marcadores aumentaron con la edad, pero dibujando una curva “en U” <sup>(158,159)</sup>.

Al analizar la posible relación entre los valores basales de 25(OH) D, PTH y ambos marcadores (PINP y CTX) con el riesgo también basal de fractura estimado a través de la herramienta FRAX se observa que los niveles de 25OHD se correlacionaron negativamente con el riesgo esperado de fractura, tanto principal como de cadera utilizando ambos modelos (español y británico), mientras que la correlación fue positiva en el caso de la PTH. No se observó correlación entre el riesgo de fractura obtenido con la versión española del FRAX y los marcadores de remodelación (**tabla 26**). En el caso del FRAX británico sólo se observó una relación significativa entre el PINP y el riesgo de FOP sin DMO y entre el CTX y el riesgo de FC con DMO. En los varones, también se comprobó una relación directa entre el riesgo de fractura y los valores de PTH, pero no se pudo demostrar la existencia de una relación significativa con los niveles de vitamina D. En el caso de los marcadores, se

observó una relación positiva con el riesgo de fractura estimado a través del FRAX español y británico cuando se llevó a cabo utilizando los resultados de la densitometría. Resulta difícil explicar de un modo uniforme estos resultados. Podríamos pensar en que dado que tanto el riesgo de fractura como los valores de 25(OH) D, PTH, PINP y CTX cambian con la edad, la relación que hemos observado podría deberse a esta asociación. De hecho, los resultados son congruentes con esta suposición: relación negativa con la vitamina D, que desciende con la edad, y positiva con la PTH y marcadores, que se comportan de forma opuesta. Cabe también la posibilidad de que la especial curva de incremento de los marcadores (“en U”) que, como hemos comprobado es especialmente notable en las mujeres <sup>(158)</sup> explique la falta de correlación entre los marcadores y el riesgo de fractura. Otra posibilidad es que los parámetros que hemos evaluado guarden relación con los restantes factores de riesgo incluidos en el FRAX. De hecho, en un estudio llevado a cabo en personas de nuestra cohorte <sup>(160)</sup>, se observó que las mujeres con valores elevados de PTH (tercil superior de PTH [PTH > 58 pg/ml]) presentaban una mayor prevalencia de fracturas vertebrales así como una menor masa ósea y un aumento en la concentración de CTX, solamente en aquellos casos en los que se asociaba una hipovitaminosis D.

De cualquier forma la pregunta que deberíamos hacernos es si la inclusión de alguno de estos parámetros mejora la capacidad predictiva de la herramienta FRAX, pregunta a la que de momento no podemos responder.

#### **VI.4.5 DMO de columna lumbar**

A pesar de que la valoración de la densidad ósea en la columna lumbar suele utilizarse tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes osteoporóticos, algunos autores y Sociedades Científicas recomiendan que se valore especialmente la DMO en el cuello femoral <sup>(161,162)</sup>. En nuestro estudio, algo más del 10% de los varones y alrededor del 20% de las mujeres presentaron datos compatibles con osteoporosis a nivel lumbar. Este porcentaje fue claramente superior a los encontrados en las otras dos localizaciones estudiadas (cuello femoral y cadera total). Existe controversia entre diferentes autores a la hora de si se deberían incluir los de DMO de la CL <sup>(163)</sup>.

Como se aprecia en la **tabla 25**, en las mujeres se constató una correlación negativa entre el riesgo de fractura estimado por los distintos modelos del FRAX y los parámetros densitométricos en columna lumbar y cadera total. En los varones, la correlación mantuvo una tendencia negativa, aunque con ausencia de significación estadística cuando se utiliza el modelo sin DXA y la DMO en columna lumbar, mientras que la correlación alcanza significación estadística en el caso de la cadera total, especialmente cuando se utiliza la versión del FRAX con densitometría. De nuevo, nuestros resultados pueden considerarse lógicos a tenor de la relación entre la DMO y la edad, así como entre los valores densitométricos en las distintas localizaciones (columna lumbar, cuello femoral y cadera total). El aumento de la correlación cuando se utiliza el FRAX con DMO no hace más que reforzar esta idea.

De cualquier forma, como comentábamos en el epígrafe anterior, lo importante es determinar si la inclusión de la DMO en CL mejora la capacidad predictiva del FRAX. En este caso, como veremos más adelante, sí que podemos responder a esta pregunta.

#### **VI.4.6 Técnicas ultrasonográficas (QUS)**

La evaluación ultrasónica del hueso es una técnica aprobada por la FDA para evaluar la osteoporosis, que por sus costes es atractiva para nuestro medio y que por la información que brinda parece tener unas indicaciones propias en pacientes mayores de edad, con incapacidad para movilizarse y/o de escasos recursos económicos. Supone además un complemento de la DXA de columna lumbar y fémur a la hora de valorar otros aspectos poco conocidos del hueso, posiblemente la calidad ósea <sup>(164)</sup>. Además es una técnica más barata, no irradia al paciente, es fácil de manejar y parece que en algunos estudios <sup>(165)</sup> ha mostrado su utilidad para predecir el riesgo de fractura de cadera y otras localizaciones de un modo similar a la DXA <sup>(166)</sup>. Nuestros resultados son similares a los obtenidos con el mismo dispositivo en otras zonas de España <sup>(122)</sup>.

Como puede apreciarse en la **tabla 24**, en nuestro estudio se evidenció, tanto para población global como segregando por sexos, una correlación inversa significativa entre los valores del FRAX y los parámetros ultrasonográficos analizados (SOS, BUA y QUI/Stiffness). En este sentido, en otro estudio llevado a cabo por Hans et al en la cohort EPISEM <sup>(167)</sup> se observó

que la combinación de una serie de factores de riesgo de osteoporosis (muchos de los cuales están incluidos en la escala FRAX) con algunos parámetros ultrasonográficos como el índice de rigidez (Stiffness) constituiría una herramienta prometedora para el cálculo de la probabilidad de fractura de cadera en el anciano. Al igual que sucedía con la DMO, la relación con el riesgo basal de fractura podría ser secundaria a su asociación con la edad. De cualquier forma, tal y como hemos comentado en relación con las hormonas calciotropas y los marcadores de la remodelación, a partir de nuestro estudio, no estamos en condiciones de confirmar o no estos aspectos.

## **VI.5 Incidencia de fracturas osteoporóticas en la cohorte**

### **Camargo**

Durante el seguimiento de los participantes de la cohorte, que fue cercano a los 7 años, se objetivaron un total de 373 fracturas. De ellas, 111 fueron FOP (excluyéndose las vertebrales radiológicas) y 33 fueron FC, de acuerdo con la definición expresada en el modelo FRAX. Esto supone una incidencia del 4% en el caso de la fractura principal y del 1,2% en el caso de la fractura de cadera cuando consideramos al conjunto de la población, hombres y mujeres. Al estratificar por sexos, la incidencia de FOP en las mujeres (sin incluir las fracturas vertebrales) alcanzó el 5,1% (8,8% si se incluyen todas las fracturas vertebrales), mientras que la de cadera se situó en el 1,5%. En los varones, la incidencia de FOP y FC fue del 1,7% (4,6% si se incluyen todas las fracturas vertebrales) y 0,7%, respectivamente.

Resulta difícil comparar nuestros resultados con los aportados por otros autores, dado que, en los distintos estudios los tamaños muestrales, el tiempo de seguimiento o la edad y el sexo de las personas incluidas no han sido homogéneos.

Además, en la evaluación del rendimiento del modelo FRAX, otro de los problemas es la inclusión o no de las fracturas vertebrales dentro de las FOP, puesto que es muy complejo conocer la incidencia real de las fracturas vertebrales clínicas, ya que su curso es muchas veces asintomático o paucisintomático. Por ejemplo, en algunos estudios no se han incluido las fracturas vertebrales, mientras que en otros se han considerado sólo las fracturas vertebrales clínicas o todas las fracturas vertebrales (clínicas y morfométricas). Así en la cohorte FRIDEX <sup>(110)</sup>, llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas, se registraron un total de 82 FOP (18 FC, 18 de húmero proximal, 30 de antebrazo y 16 vertebrales clínicas) tras diez años de seguimiento. En términos de incidencia, las FOP supusieron un 10,6% y las FC un 2,3%, ambas cifras similares a las observadas en nuestra cohorte cuando incluimos también las fracturas vertebrales.

En el caso del estudio ECOSAP <sup>(52,115)</sup>, se registraron al finalizar los 3 años de seguimiento, un total de 201 FOP, 50 de las cuales fueron de cadera. En este caso, como en el nuestro, no se consideraron las fracturas vertebrales. Al igual que en el FRIDEX, no se recogieron datos de fracturas en otras localizaciones. Con todo ello, la incidencia de FOP y FC se situó en un

- Discusión -

3,86% y 0,96% respectivamente, cifras algo mayores que las referidas en nuestro trabajo si las ajustamos al tiempo de seguimiento, tres años en el caso del ECOSAP y siete en nuestro caso. Sin embargo hay que tener presente que las mujeres del estudio ECOSAP eran casi diez años mayores que las nuestras, por lo que no es de extrañar que la incidencia de fracturas fuera más alta. En el estudio realizado por Del Río Barquero et al <sup>(168)</sup>, con un seguimiento medio de 9 años, se observó una incidencia de FOP del 10% (incluidas fracturas vertebrales morfométricas), suponiendo las FC un 0,9% del total. Estos resultados son similares a los nuestros si incluimos todas las fracturas vertebrales entre las FOP e intentamos ajustar el periodo de seguimiento. En este caso el riesgo de las mujeres de nuestra cohorte de sufrir una FOP alcanzaría alrededor del 11%. En el caso de la FC nuestra incidencia sería algo mayor (alrededor del 1,8% tras los ajustes pertinentes). Por otra parte, la localización más frecuente dentro de las fracturas principales, al igual que en nuestra cohorte, fue el antebrazo. Finalmente, en el trabajo de Tebé et al, <sup>(128)</sup> tras un seguimiento medio de 9,8 años, se registraron un total de 222 FOP incidentes (incluyendo vertebrales, aunque sin especificar si clínicas o morfométricas) de las que 13 de ellas fueron FC. Esto supone una incidencia del 18% y 1,0% respectivamente, cifras que en el caso de las FOP fueron algo superiores a las nuestras y en el de las FC, algo inferiores.

## **VI.6 Capacidad discriminativa y predictiva de la herramienta**

### **FRAX en la cohorte Camargo**

#### **VI.6.1 Capacidad predictiva**

Como ya se señaló en el apartado de Resultados, la capacidad predictiva de un método, es aquella que permite deducir el comportamiento de un sistema o fenómeno a estudio. En el caso de la herramienta FRAX, en nuestro trabajo, al igual que en los más relevantes de la literatura científica sobre este tema, se analizó la razón entre fracturas observadas y fracturas esperadas a lo largo del período de seguimiento, tanto para FOP como para FC. Además, hemos analizado el comportamiento de la versión española y británica del modelo FRAX.

##### **VI.6.1.1 FRAX español**

En el caso de la versión española de la herramienta FRAX, el resultado fue diferente en función del sexo. En el caso de las mujeres, el cociente resultante fue superior a la unidad en la estimación del riesgo de FOP con independencia de que se emplearan o no los datos densitométricos. En el caso de la FC, el cociente fue también superior a la unidad cuando se utilizó la DMO pero fue cercano a la unidad cuando no se utilizó esta variable. Concretamente, en el caso de la FOP el cociente fue de 1,34, cuando se utilizó la DMO y de 1,20 cuando no se utilizó. En las FC la razón fue de 1,38 y 1,02, respectivamente. Por tanto, de nuestros resultados se desprende que la herramienta FRAX sin DMO infraestima el riesgo de fractura osteoporótica

principal en las mujeres de nuestra región, mientras que el de cadera se ajusta aceptablemente a lo observado. La diferencia entre el riesgo de FOP estimado por el FRAX y el observado sería todavía más evidente si incluimos a las fracturas vertebrales en el cálculo de las FOP observadas en las mujeres de nuestra cohorte. El caso de los varones contrasta con lo descrito para las mujeres. Los cocientes obtenidos fueron inferiores a la unidad en ambos tipos de fractura y en ambas situaciones (FOP sin DMO: 0,81; con DMO: 0,79; FC sin DMO: 0,88; con DMO: 0,92). Por tanto, podemos decir que la versión española de la herramienta FRAX sobreestima el riesgo de FOP y FC en los varones de nuestra cohorte, independientemente del empleo de la DXA en el cálculo del riesgo de fractura. Sin embargo, en las mujeres, infraestima el riesgo de FOP tanto si se utiliza la DMO como si no. En el caso de la FC, sólo infraestima el riesgo cuando se utiliza la DMO, mientras que si no se usa el valor de la DMO, la estimación del riesgo es bastante ajustada a la observada.

Diversos estudios previos han analizado la capacidad predictiva del modelo FRAX para población de nuestro país. En el estudio FRIDEX <sup>(110)</sup>, cohorte poblacional exclusivamente compuesta por mujeres, tanto con el empleo de la DXA (FOP: 2,2; FC: 2,3) como prescindiendo de ella (FOP: 2,4; FC: 2,8) se constató una infraestimación del riesgo de FOP y FC de la versión española del FRAX. Estos hallazgos descritos son en cierta medida similares a los nuestros en el caso de las fracturas principales, mientras que fueron algo distintos en las FC. De cualquier manera, de nuevo hay que matizar nuestros resultados, porque en el estudio FRIDEX se incluyeron todas las fracturas vertebrales morfométricas. Si hacemos lo mismo en nuestras pacientes, la

relación entre FOP observadas y previstas sería mayor de 2. El estudio ECOSAP<sup>(52,115)</sup>, llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas, la capacidad predictiva de la herramienta fue limitada, observándose una clara infraestimación del riesgo de FOP, mientras que predecía mejor el riesgo de FC. De nuevo estos resultados son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio. Hay que tener presente que en el ECOSAP no se llevó a cabo el estudio densitométrico, por lo que sólo podemos comparar resultados obtenidos con el FRAX sin DMO. Del Río Barquero et al <sup>(168)</sup> en una población de 8450 mujeres con indicación de DXA, muestra unos resultados similares al ECOSAP. Observó una infraestimación del riesgo de la versión española para FOP (con un cociente entre fracturas observadas/esperadas de 2,4). Sin embargo, en el caso de la FC este valor se acercó a la unidad (0,8), por lo que para esta localización la predicción se consideró más fiable. Finalmente, en el mismo sentido que los trabajos anteriores, se sitúan los hallazgos del estudio de Tebé et al., dentro de la cohorte CETIR <sup>(128)</sup>. En esta cohorte la herramienta FRAX infraestimaba el riesgo de FOP (cociente de 3,9), estimando correctamente el número de FC (ratio de 0,8). Si bien es cierto que, en este último trabajo, el número de FC estimadas fue escaso, condicionando una potencia baja del test y haciendo que estos resultados tengan que ser interpretados con cautela.

Resultados preliminares del estudio FRODOS <sup>(169)</sup> también han sugerido que el modelo FRAX español tiene una mejor capacidad predictiva en el caso de la FC (cociente fractura observada/esperada de 0.67) que en el de las FOP (ratio de 1.81).

### **VI.6.1.2 FRAX británico**

De la misma forma que para la versión española, se analizó la capacidad predictiva del modelo FRAX británico en la población de la cohorte de Camargo. En este caso, y como cabría esperar dada la mayor incidencia de fractura en el Reino Unido que en España, la tendencia de la herramienta fue la de sobreestimar el riesgo en la población general, siendo el cociente entre fracturas observadas y esperadas inferior a la unidad para ambos tipos de fractura, independientemente del empleo de los datos de la DXA (FOP 0,64; FC 0,89) o en ausencia de los mismos (FOP 0,62; FC 0,72). Es de notar que, en el caso de la FC, esta sobreestimación fue menor que para la FOP. Analizando estos resultados por sexo, puede apreciarse que la tendencia a la sobreestimación del riesgo se mantiene, con valores en los varones sin considerar la DXA, de 0,45 para FOP y 0,66 para FC y teniendo en cuenta los datos de la DXA, de 0,42 para FOP y 0,65 para FC. En las mujeres, de forma similar, puede apreciarse que sin los datos de la DXA, se obtiene un cociente de 0,67 para las FOP y de 0,74 para la FC, mientras que los valores son de 0,72 0,98 respectivamente, si se consideran en el modelo los valores densitométricos. Existen otros estudios que analizan la capacidad predictiva del modelo FRAX británico. Así, Czerwinski et al <sup>(170)</sup> analizaron una cohorte de 501 mujeres polacas con factores de riesgo para fractura osteoporótica y aplicaron la versión británica del FRAX como modelo subrogado, al carecer su país de origen de versión nacional para el cálculo del riesgo de fractura osteoporótica incidente. Se objetivó una sobreestimación para el cálculo de riesgo tanto cuando se utiliza el modelo con DXA o sin ella, hallazgos similares a los descritos en este trabajo.

## **VI.6.2 Capacidad discriminativa**

La validación de la escala FRAX en sus versiones española y británica se llevó a cabo a través del cálculo del área bajo la curva ROC (AUC-ROC). No existe un valor definido del AUC a partir del cual se considere que un modelo tiene una capacidad de discriminación adecuada. Sin embargo, si consideramos que un AUC de 0,75 se encuentra a medio camino entre la no-discriminación (AUC = 0,50) y la discriminación perfecta (AUC = 1,00), todo valor similar o superior a este se asume como aceptable <sup>(171)</sup>. De la misma forma que hemos comentado la capacidad predictiva de la herramienta, vamos ahora a comentar los resultados de ambas versiones del modelo FRAX por separado y a analizar los mismos cuando se consideran o no los parámetros densitométricos en los cálculos.

### **VI.6.2.1 FRAX español**

El análisis de la capacidad discriminativa de la versión española de la herramienta FRAX en la población de nuestra cohorte fue más que aceptable, sobre todo en el caso de la FC, mostrando, salvo contadas excepciones, AUC superiores a 0,70. Si nos referimos a la FOP, se observó que las AUC para la población global, para los varones y para las mujeres, fueron mayores cuando se calcularon empleando los datos densitométricos (AUC = 0,732, 0,775 y 0,703, respectivamente). En el caso de la FC, no se observó que la inclusión de los datos densitométricos aportara una mayor discriminación a la prueba: en este caso, el AUC para la población global fue similar con y sin la DXA (0,835) y mayor en las mujeres prescindiendo de la densitometría (0,864 frente a

0,852). En los varones, el empleo de los valores densitométricos sí aumentó la capacidad discriminativa de la prueba (0,752 frente al 0,706, sin los datos de la DXA).

En España ya hemos mencionado otras cohortes poblacionales que analizan también la capacidad discriminativa del FRAX, aunque el diseño de los trabajos y la inclusión o no de estudios densitométricos hace difícil compararlos entre sí y con nuestros datos. Así, en la cohorte FRIDEX <sup>(110)</sup>, exclusivamente femenina, también se observó que la utilización del FRAX español sin DXA presentaba una capacidad discriminativa no inferior que la obtenida empleando los valores densitométricos, haciéndose esto más patente en el caso de la FC. La capacidad discriminativa de la prueba aportando parámetros densitométricos al cálculo fue mayor para la FOP (AUC = 0,716, frente a 0,643 sin los datos de la DXA) y menor para la FC (0,849 frente a 0,888 sin la DXA). Dichos resultados son congruentes con los nuestros.

El trabajo de Del Río Barquero et al <sup>(168)</sup>, de forma similar al nuestro, obtiene AUC superiores en el caso de la FC frente a la FOP. Además, en ambos casos, se hace patente que la capacidad discriminativa es más alta cuando se utilizan los factores de riesgo clínicos incluidos en el modelo FRAX, junto con los parámetros de la DXA (AUC para FOP: 0,62 y para FC: 0,77) que utilizando únicamente parámetros densitométricos de forma aislada (0,61 y 0,74, respectivamente).

En la cohorte del ECOSAP las AUC ROC para FOP y FC fueron de 0,615 y 0,640, lo que confería una discriminación en general modesta al modelo FRAX español <sup>(52,115)</sup>. Sin embargo, el escaso número de fracturas observadas, en especial FC, hacen que estos datos deban interpretarse con cautela.

Finalmente, en la cohorte CETIR <sup>(129)</sup>, se observó una mayor capacidad discriminativa para la herramienta FRAX española en el cálculo de riesgo de FC (AUC = 0,780) que para la FOP (AUC = 0,613), hallazgos que concuerdan con los hallados en nuestra cohorte, así como en el estudio FRIDEX <sup>(110)</sup> y en el trabajo publicado por Del Río Baquero <sup>(168)</sup> ya comentados en este apartado.

#### **VI.6.2.2 FRAX británico**

De forma similar que con la versión española, la versión británica del FRAX mostró una capacidad discriminativa notable en los participantes de nuestro estudio, con AUC por lo general cercanas o superiores a 0,7. También, de la misma manera, el aporte de la DXA mejoraba la discriminación para el cálculo de riesgo de FOP en todos los grupos analizados. Traducido en cifras, se objetivaron AUC para FOP con DXA en el caso de las mujeres, de los varones y de la población global de 0,741, 0,689 y 0,719, respectivamente. En el caso de la FC, la adición de los parámetros densitométricos no mejoraba la capacidad discriminativa de la herramienta en la población global ni en las mujeres pero sí en los varones, fenómeno ya observado con la herramienta española y comentado anteriormente.

Otros trabajos analizan en este sentido la discriminación de la herramienta británica en cohortes poblacionales. Leslie et al <sup>(172)</sup> aplicaron la versión británica del FRAX con DXA a una cohorte canadiense de 36730 mujeres postmenopáusicas, obteniéndose una capacidad discriminativa medida por AUC ROC, de 0,70 para FOP y de 0,83 para FC, muy similares a nuestros datos. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Henry et al <sup>(173)</sup> sobre una población de 600 mujeres mayores de 60 años, y que comparaba la capacidad predictiva de la escala FRISK con el modelo FRAX británico con DXA, se constató una AUC para FOP de éste último de 0,68 , también similar a la nuestra. Finalmente, en el trabajo de Sandhu et al <sup>(174)</sup> la versión británica de la escala para cálculo de FOP en mujeres muestra una capacidad predictiva (AUC = 0,78), similar a la de nuestra cohorte, mientras que en los varones dicha capacidad resulta pobre (AUC = 0,57), muy por debajo de la obtenida en nuestro estudio.

## **VI.7 Capacidad discriminante al añadir DMO-CL y caídas**

Como se ha mencionado anteriormente, la escala FRAX no incluye algunas variables que, de acuerdo con los conocimientos actuales acerca de los factores de riesgo de fractura por fragilidad, pueden tener un papel relevante en el cálculo de dicho riesgo <sup>(56,112)</sup>. Entre ellos podemos señalar, la DMO en la columna lumbar y el riesgo de caídas. Hemos analizado el comportamiento de la herramienta FRAX al incluir en los cálculos ambos parámetros, de manera separada o conjunta. En ninguno de los casos, el rendimiento del modelo FRAX, expresado como el AUC ROC, se ha modificado

sustancialmente. Y no lo hizo, ni en caso del FRAX español ni en el del británico, con o sin el uso de la DXA en el cálculo del riesgo.

Las caídas constituyen un importante problema de salud en el anciano. De hecho, un 30% de los individuos de más de 65 años sufre alguna caída anualmente, y de éstos, más de la mitad volverá a caerse en el siguiente año. Un 10% del total de caídas provocan lesiones de gravedad, de las que un 50% son fracturas <sup>(175)</sup>. Es cierto que, en el caso del efecto de las caídas sobre el cálculo del riesgo de fractura, nosotros hemos considerado el número de caídas en el último año, variable que ha sido recogida en la entrevista clínica basal y no se puede excluir totalmente la existencia de un sesgo de recuerdo. En cualquier caso, como se ha señalado, su influencia en el cálculo del riesgo de fractura por fragilidad, mediante la herramienta FRAX, parece poco relevante en nuestro estudio.

### **VI.8 Probabilidad y distribución de las fracturas observadas y esperadas según el FRAX y estratificada por deciles de riesgo**

En esta Tesis, también hemos analizado la probabilidad de fractura osteoporótica incidente con ambos modelos FRAX (español y británico, con o sin el empleo de la DXA en el cálculo del riesgo), estratificada por deciles de riesgo. En todos los modelos, la probabilidad de FOP y de cadera aumentaba de forma franca a partir de los tres últimos deciles de riesgo, y este aumento era similar en todos los modelos analizados.

- **Discusión** -

Igualmente se ha estudiado la distribución de las fracturas observadas y esperadas con el modelo FRAX español, de acuerdo con los deciles de las categorías de riesgo. Pudimos observar que la relación entre el número de fracturas observadas y esperadas aumentaba de forma más acentuada en los deciles de riesgo más altos, tanto en el caso de las fracturas principales como en las de cadera. En general, esta discordancia era mayor para las FOP que para las fracturas de cadera, lo que está en consonancia con el hecho de que, globalmente, el modelo FRAX tiende a infraestimar el riesgo de FOP (en especial en las mujeres, aunque como hemos visto, en el caso de los varones lo sobreestima discretamente) y predice razonablemente el riesgo de fractura de cadera. En nuestro caso esta infraestimación fue mayor en los sujetos de mayor riesgo.

Otro trabajo español (cohorte ECOSAP) ha estudiado este efecto de la distribución de fracturas observadas y esperadas, de acuerdo con la herramienta FRAX calibrada para España y estratificado por deciles de riesgo <sup>(115)</sup>. En el caso de las FOP observadas y esperadas, se evidenciaron diferencias proporcionalmente mayores en los deciles de riesgo más bajos, respecto a los más altos, lo que significa que la herramienta tendía a infraestimar más en los sujetos de riesgo más bajo. En el caso de la fractura de cadera en la misma cohorte, el efecto fue similar, aunque en este caso la interpretación de los hallazgos debe tomarse con cautela debido al escaso número de fracturas de cadera que se registraron durante los 3 años que duró el seguimiento de las mujeres incluidas en la cohorte ECOSAP.

- **Discusión** -

Ni nuestro estudio ni el de la población del ECOSAP, incluyeron las fracturas vertebrales clínicas incidentes (aunque nosotros sí evaluamos las fracturas vertebrales radiológicas), lo que supone una limitación relativa del trabajo, con las consideraciones que ya se han mencionado en esta Tesis.



## **VII.CONCLUSIONES**



**- Conclusiones -**

1. La versión española de la herramienta FRAX infraestima el riesgo de fractura osteoporótica principal en las mujeres de nuestra región, mientras que predice adecuadamente el riesgo de fractura de cadera, cuando se prescindie de los datos densitométricos. Sin embargo, en los varones tiende a sobreestimar el riesgo de fractura tanto principal como de cadera.

2. El riesgo basal de fractura principal y de cadera es similar al descrito por otros autores españoles. En las mujeres, el riesgo de fractura es aproximadamente el doble del observado en los hombres.

3. Al aplicar el modelo británico, el riesgo de fractura aumentó de forma manifiesta tanto en los varones como en las mujeres, especialmente el de fractura principal, que casi se duplicó mientras que este aumento fue más moderado en el caso de las fracturas de cadera

4. El riesgo de fractura osteoporótica disminuyó en las mujeres al introducir los datos de la densitometría, tanto con el modelo español como con el británico, Este efecto fue menos evidente en el caso de la fractura de cadera. Sin embargo, en los varones no se observaron grandes diferencias.

- Conclusiones -

5. La prevalencia de otros factores de riesgo no incluidos en el FRAX es similar a la descrita en algunas de las series españolas. El riesgo de fractura, principal o de cadera, estimado a través de la herramienta FRAX, guarda una relación inversa con la concentración sérica de 25(OH)D y los valores de la densitometría ósea en columna lumbar, cadera total y con los parámetros ultrasonográficos. Por el contrario, los valores de PTH mostraron una relación directa con el riesgo de fractura, al igual que los marcadores de la remodelación, en el caso de los varones.

6. La incidencia de fractura osteoporótica fue en líneas generales similar a la descrita por otros autores. Concretamente, tras unos siete años de seguimiento, la incidencia de fractura osteoporótica principal (excluyendo las fracturas vertebrales) alcanzó el 5,1% en las mujeres de nuestra cohorte, mientras que la de cadera se situó en el 1,5%. Si se incluyen todas las fracturas vertebrales, la incidencia de fractura osteoporótica principal se situó en torno al 9%. Como cabría esperar, la incidencia fue menor en los varones.

7. El FRAX británico tiende a sobreestimar el riesgo de fractura tanto en los varones como en las mujeres, con independencia de la inclusión de la densitometría. Este efecto fue más evidente en el caso de las fracturas principales.

- Conclusiones -

8. La capacidad discriminativa del modelo español es similar al del británico.

9. De forma global, la capacidad discriminante del FRAX español, no se modifica sustancialmente al añadir el valor de la DMO en la columna lumbar o la presencia de caídas.



## **VIII.BIBLIOGRAFÍA**



- Bibliografía -

1. WHO Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health care level [monografía en internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1994. WHO Technical Report Series N° 843.
2. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *JBMR* 2008; 26: 1-8.
3. Ferretti JL. PQCT,  $\mu$ CT, y medición de la microarquitectura ósea. Alcances y utilidad clínica. *Actualiz Osteología* 2006; 2: 12-5.
4. Protocolos en osteoporosis 2010. Publicación oficial de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2009; 209: 3-47.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2008; 33: 170-3.
6. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
7. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 701-22.
8. González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2: 5-17.
9. Andrews NA. Progress in RANK ligand biology: bone and beyond. *IBMS BonKEy* 2012; 9: 93.
10. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-25.
11. Manolagas S, Parfitt A. For whom the bell tolls: Distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. *Bone* 2013; 54: 272-8.
12. Krishnan V, Bryant HU, McDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 16: 1202-9.
13. Burgers T, Williams B. Regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling within

- Bibliografía -

- and from osteocytes. *Bone* 2013; 54: 244-9.
14. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 219-33.
  15. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 139-46.
  16. Riancho JA, Hernández JL. Pharmacogenomics of osteoporosis: a pathway approach. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 815-29.
  17. O'Brien C, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013; 54: 258-63.
  18. Franceschi R, Ge C, Li Y. Osteoblasts: more than we thought. *IBMS BoneKEy* 2012; 9: 35.
  19. Matsuo K. Osteocytes communicate with osteoclast lineage cell via RANKL. *BoneKEy* 2012; 39. Disponible en URL: <http://dx.doi.org/10.1038>. Acceso 10 enero 2013.
  20. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1, 25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1792-803.
  21. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008; 7: 1348-52.
  22. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-28.
  23. Huebner A, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson R et al. The role of calcitonin and  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 210-17.
  24. González-Macías J, Olmos JM. Fisiopatología de la osteoporosis. *Osteoporosis. Ediciones Doyma. Medicine* 2006; 9: 1-7.
  25. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42: 606-15.
  26. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1049-56.

- Bibliografía -

27. Osteoporosis. Monografía de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. En: SEMERGEN DoC; 2009, 7-14.
28. Seeman E, Delmas PD. Bone quality- the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-61.
29. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodelling. En: Favus MJ, editor. Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. En: American Society for Bone and Mineral Research; Washington, 2003; 46-58.
30. Boyce B. Advances in osteoclast biology reveal potential new drug targets and new roles for osteoclasts. *JBMR* 2013; 28: 711-22.
31. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007; 28: 151-64.
32. International Osteoporosis Foundation. The facts about osteoporosis and its impact. International Osteoporosis Foundation Web site. Disponible en URL:  
[http://www.osteofound.org/press\\_centre/fact\\_sheet.html](http://www.osteofound.org/press_centre/fact_sheet.html).
33. Genant H, Bouxsein M, Diez Pérez A, Messina O y el Grupo de Trabajo Imagen Ósea del CSA de la Fundación Internacional de Osteoporosis. Iniciativa de Fractura Vertebral. Resumen Ejecutivo Marzo 2011.
34. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1277-88.
35. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2239-56.
36. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int.* 1992; 2: 285-9.
37. Sambrook P, Cooper C. Age -specific and sex-specific incidence of radiographic vertebral, hip and distal forearm fractures. *Lancet* 2006; 367: 2010-8.

- Bibliografía -

38. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. Clin Ther 1999 ; 21: 1025-44.
39. Olmos JM. Osteopatías metabólicas. En: Rodés J, Guardia J eds. Medicina Interna. Barcelona. Masson SA. 2004; 2704-23.
40. Carbonell J. Importance of osteoporosis and osteoarthritis in Spain in 2002. Osteoporosis Int 2002; 3: 51-8.
41. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp 2003; 203: 496-506.
42. Ramos C, Castillo J, García Velasco P, Pariente E, Hernández JL, Olmos JM. Study of bone mass in men over 50 and postmenopausal women. 16th WONCA Europe Conference. Málaga, Octubre 2010. (Libro de Abstracts).
43. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. Osteoporosis Int 2006; 17: 464-70.
44. Álvarez Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. Bone 2008; 42: 278-85.
45. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: A 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. Osteoporosis Int 2003, 14: 61-68.
46. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andia JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. Med Clin (Barc) 2000; 115: 650-3.

- Bibliografía -

47. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis: The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-96.
48. Díaz Lopez B, Naves M, Gómez Alonso C, Fernández L, Rodríguez A, Cannata J. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radioológicos. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 326-31.
49. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1010-18.
50. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García Velasco P, Nan D et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: The Camargo cohort study. *Menopause* 2010, 17: 955-61.
51. O'Neill TW, Cooper C, Fin JD, Jundt M, Purdie D, Reid DM, et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 555-8.
52. González Macías J, Marín F, Vila J, Díez Pérez A, Abizanda M, Alvarez R et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 85-9.
53. Marín F, González Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Álvarez S et al. Incidencia de fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 401-4.
54. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, del Río L, Rosique P, Yáñez A, et al. Relación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres postmenopáusicas. Datos preliminares del estudio FRODOS. *Med Clin (Barc)* 2009; 133. 609-14.

- Bibliografía -

55. González-Macías J, Hernández JL, Olmos JM. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures. *Adv Osteoporotic Fract Manag.* 2005; 4: 2-10.
56. Nogués Solán X. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2009; 209: 10-4.
57. Jacoangeli F, Zoli A, Taranto A et al. Osteoporosis and anorexia nervosa: relative role of endocrine alterations and malnutrition. *Eat Weight Disord* 2002; 7: 190-5.
58. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
59. Rosen CJ, Kiel DP. Age-related osteoporosis. En: Favus MJ ed. *Primer on the bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5 ed. Washington. American Society for Bone and Mineral Research. 2003: 89-92.
60. Cummings SR, Nevitt MC, Browner W, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women: The study of osteoporotic fractures. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
61. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton III LJ, Favus MS, Khosla S, Lindsay RL. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int*, 2008; 19: 449-458.
62. Mitchell BD, Streeten E. Clinical impact of recent discoveries in osteoporosis. *Appl Clin Genet* 2014; 6: 75-85.
63. Riancho JA, Olmos JM, Pineda B, García-Ibarbia C, Pérez-Núñez MI, Nan DN et al. WNT receptors, bone mass and fractures: gene-wide association analysis of *LRP5* and *LRP6* polymorphisms with replication. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 123-131.
64. Estrada K et al. Genome-wide (GWAS) meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 2012; 44: 491-501.
65. Riancho JA. Enfermedades complejas y análisis genéticos por el método GWAS. Ventajas y limitaciones. *Reumatol Clin.* 2012; 8: 56-7.

- Bibliografia -

66. Brown JM, Mehler PS, Harris RH. Medical complications occurring in adolescents with anorexia nervosa. *West J Med* 2000; 172: 189-193.
67. Vartej P, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 43-7.
68. Gravbolt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS . Marked disproportionality in bone size and mineral and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2798-808
69. Warren MP, Goodman LR. Exercise induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 873-8.
70. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 763-75.
71. Gregoriou O, Konidaris S, Vitoratos N, Papadias C, Papoulias I, Chryssicopoulos A. Gonadotropin releasing hormone analogue plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 406-11.
72. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin J. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 154-64.
73. Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 881-8.
74. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-6.
75. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int* 2003; 14: 34-43.

- Bibliografía -

76. Gutiérrez Polo R. Osteoporosis inducida por corticoides. An Sist Sanit Navar 2003; 26: 63-80.
77. Iannaccone A, Gabrilove JL, Brahms SA, Soffer LJ. Osteoporosis in Cushing's Syndrome. Ann Intern Med 1960; 52: 570-586.
78. Russell RG, Espina B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2006; 18: 3-10.
79. Espina Riera B, González Macías J. Patogenia de la osteoporosis esteroidea. REEMO. Junio 2008; 17 : 44-8.
80. Caniggia A, Nuti R, Lore F, Vattimo A. Pathophysiology of the adverse effects of glucoactive corticosteroids on calcium metabolism in man. J Ster Biochem 1981; 15: 153-61.
81. Delezé M, Morales J, Jara LJ. Osteoporosis inducida por corticoesteroides: patogenia, prevención y tratamiento. Rev Peru Reum. 1996; 2: 69-6.
82. Markhan A, Ryson HM. Deflazacort: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drug. 1993; 50: 317-33.
83. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002; 13: 777-87.
84. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. Neurology 2004; 62: 2051-7.
85. Riancho JA, del Arco C, Arteaga R, Herranz JL, Albajar M, Macías JG .Influence of solar irradiation on vitamin D levels in children on anticonvulsivant drug. Acta Neurol Scand 1989; 79: 296-9.
86. Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, Hajduk B, Torbicki A. Changes in bone density during long term administration of low molecular weight heparins or acenocumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism.Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33:64-7.
87. Abdelhadi M, Ericzon BG, Hultenby K, Sjöden G, Reinholt FP, Nordenström J. Structural skeletal impairment induced by

- Bibliografía -

- immunosuppressive therapy in rats: Cyclosporine A vs Tacrolimus. *Transpl Int.* 2002; 15:180-7.
88. Eukunaga J, Yamaai T, Ymachica E et al. Expression of osteoclast differentiation factor and osteoclastogenesis inhibitory factor in rat osteoporosis induced by immunosuppressant FK 506. *Bone* 2004; 34: 425-31.
89. Sánchez A, Puche R, Zeni S, Oliveri B, Galich AM, Maffei L. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *REEMO* 2002; 11: 201-17.
90. Vallecillo G, Díez A, Carbonell J, González Macías J. Tratamiento de la osteoporosis con calcio y vitamina D: revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 46-51.
91. García Velasco MP. Relación entre la vitamina D, la hormona paratiroidea, el consumo de calcio y la densidad mineral ósea en varones mayores de 50 años y mujeres postmenopáusicas. Tesis Doctoral. Universidad de Cantabria (2012).
92. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 334: 1104-5.
93. Olmos Martínez JM, Martínez García J, González Macías J. Envejecimiento musculoesquelético. *REEMO* 2007; 16: 1-7.
94. Quesada JM. 25-Hidroxivitamina D y osteoporosis. Barcelona: Trajecte S.A.: 1998.
95. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology* 2005; 3: 265-81.
96. Riancho JA, González Macías J. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Madrid. Jarpyo editores S.A. 2004; 29-33.
97. Lewis RD, Modlesky CM. Nutrition, physical activity and bone health in women. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 250-84.
98. Revisión sistemática: Validez de las escalas de riesgo de fractura. Actualización 2011 del Consenso de la SER (Sociedad Española de Reumatología) sobre Osteoporosis.
99. Azagra Ledesma R, Prieto Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez Pérez A. Utilidad de la herramienta

- Bibliografía -

- FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin* 2011; 136: 613-9.
100. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Mc Closkey. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int* 2012; 19: 385-97.
  101. Kanis JA, Oden A, Iohnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J 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.
  102. Albertsson DM, Mellström D, Petersson C, Eggertssen R. Validation of a 4 Item Score Predicting Hip Fracture and Mortality Risk among elderly women. *Ann Farm Med* 2007; 5: 48-56.
  103. Chen JS, Simpson JM, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR et al. Fracture risk assessment in frail older people using clinical risk factors. *Age Ageing* 2008; 37: 536-41.
  104. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-28.
  105. Henry MJ, Pasco JA, Sanders KM, Nicholson GC, Kotowicz MA. Fracture risk (FRISK) score: Geelong osteoporosis Study. *Radiology* 2006; 241: 190-6.
  106. Hippisley Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated Q Fracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344: 200-8.
  107. Mc Grother CW, Donaldson MM, Calyton D, Abrams KR, Calrke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 89-96.
  108. Robbins J, Aragaki A, Kooperberg CH, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson R. Factors Associated With 5 Year Risk of Hip Fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2007; 298: 2389-98.
  109. Vila J, Marín F, González Macías J, Martín D, Tojeiro S, Díez Pérez A. Validación de un algoritmo para el cálculo del riesgo absoluto de

- Bibliografía -

- fracturas no vertebrales por fragilidad en una cohorte de mujeres postmenopáusicas. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 501-5.
110. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S et al. FRAX tool, the WHO algorithm to predict osteoporosis fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculosk. Disord* 2012; 13:204.
  111. Gómez Vaquero C, Bianchi M, Santo P, Roig-Vilaseca D, Narváez J, Nolla JM. The activity of a Spanish bone densitometry unit revisited under the point of view of FRAX. *Reumatol Clin* 2012; 8: 179-83.
  112. Gómez Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol* 2010; 11: 100-6.
  113. Kanis JA, Iohnell O, Oden A, Johansson H, Mc Closkey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397.
  114. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, Mc Closkey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734-43.
  115. González Macías J, Marín F, Vila J, Díez Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX and observed incidence in the Spanish ECOSAP study cohort. *Bone* 2012; 50: 373-7.
  116. Castillo Obeso J. Epidemiología de la cefalea crónica diaria en la población general. (Tesis Doctoral) Universidad de Cantabria, 1998.
  117. Vargas Zúñiga F. Clasificaciones de ocupaciones, competencias y formación profesional:¿paralelismo o convergencia?. Montevideo, Junio 2002. [vargas@cinterfor.org.uy](mailto:vargas@cinterfor.org.uy)
  118. Cummings S, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fracture among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-8.
  119. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 3-18.
  120. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of

- Bibliografía -

- peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1179-85.
121. Riancho JA, Valero C, Hernández JL, Olmos JM, Paule B, Zarrabeitia A et al. Biomechanical indices of the femoral neck estimated from the Standard DXA output: Age-and sex- related differences. *J Clin Densitom* 2007; 10: 39-45.
122. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J et al. GUIMO Study Group. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in Spanish population. *Osteoporos Int* 2002; 13: 487-92.
123. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011 Sep; 22: 2395-411.
124. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX(R) in clinical practice. *J Clin Densitom* 2011; 14: 171-80.
125. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1237-44.
126. Reeve J, Silman A. Epidemiology of Osteoporotic Fractures in Europe: towards biologic mechanisms. The European Prospective Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1997; 7: 78-83.
127. O'Neill TW, Marsden D, Matthis C, Raspe H, Silman AJ. Survey response rates: national and regional differences in a European multicentre study of vertebral osteoporosis. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 87-93.
128. Tebé C, Espallargués M, Estrada MD, Kotzeva A, del Río LM, di Gregorio S. Validación del modelo predictivo de fractura osteoporótica FRAX. Informe de evaluación de Tecnologías Sanitarias AIAQS Núm. 2010/01.

- Bibliografía -

129. Sanfélix Genovés J, Sanfélix Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixá C, Fuertes A et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia región, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1045-55.
130. Gómez-Navarro R. Prevalencia de los factores de riesgo de fractura por fragilidad en varones de 40 a 90 años de una zona básica de salud rural. *Rev Esp Salud Pública* 2011; 85:491-498.
131. López-González AA, Vicente Herrero MT, Capdevila García ML, Ramírez Íñiguez de la Torre MV, Terradillos García MJ, Monroy Fuenmayor M. Determinación del riesgo de fractura osteoporótica en población laboral española mediante la herramienta FRAX. *Ces Medicina* 2012; 26: 165-74.
132. International Osteoporosis Foundation. FRAX: identificando personas con riesgo elevado de fractura. Disponible en URL: [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX\\_report\\_09\\_es.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/WOD%20Reports/FRAX_report_09_es.pdf).
133. Naranjo A, Rosas J, Ojeda S, Salas E y el GRUPO CANAL. Manejo de la osteoporosis en atención primaria antes y después del resultado de la densitometría; tratamiento instaurado versus tratamiento recomendado en los consensos (Estudio CANAL). *Reumatol Clin* 2013; 9: 269-73.
134. Hamdy RC, Kiebzak GM. Variance in 10-year fracture risk calculated with and without T-scores in select subgroups of normal and osteoporotic patients. *J Clin Densitom.* 2009; 12:158–61.
135. Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C, Hoces Otero C, Nolla JM. Riesgo de fractura calculado con el índice FRAX en pacientes con osteoporosis tratados y no tratados. *Med. Clin (Barc)* 2010; 134: 189-93.
136. Tosteson A, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008; 19:437-47.
137. Díez Pérez A. El debate sobre el FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2: 5-6.

- Bibliografía -

138. del Río L, Tebé C, Johansson H, Gregorio S, Estrada S, Espallargués M et al. Aplicación del método de evaluación del riesgo absoluto de fractura (FRAX) en población española. *Rev Mult Gerontol* 2009; 19: 17.
139. Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, Hawker G, Brown JP, Kaiser SM et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int* 2009; 20: 507-18.
140. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T et al. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1861-70.
141. Formiga F, Alonso C. Prevención de las caídas. En: Gomar F, González-Macías J, Casinello C, Carpintero P, Díez A eds. Libro azul de la fractura osteoporótica en España. Madrid. SEFRAOS. Medical & Marketing Communications. 2012; 161-72.
142. Lázaro del Nogal M. Caídas en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133:147-53.
143. Salvà A, Bolívar I, Pera G, Arias C. Incidence and consequences of falls among elderly people living in the community. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 172-6.
144. Formiga F, Rivera A, Nolla JM, Pujol R. Characteristics of falls producing hip fracture in an elderly population. *Gerontology*. 2004; 50: 118-9.
145. Pujiula Blanch M, Quesada Sabate M, Grupo APOC ABS Salt. Prevalencia de caídas en ancianos que viven en la comunidad. *Aten Primaria*. 2003; 32: 86-91.
146. Varas-Fabra F, Castro Martín E, Perula de Torres LA, Fernández Fernández MJ, Ruiz Moral R, Enciso Berge I. Caídas en ancianos de la comunidad: prevalencia, consecuencias y factores asociados. *Aten Primaria*. 2006; 38: 450-5.
147. Kannus P. Preventing osteoporosis, falls and fractures among elderly people. *BMJ* 1999 ; 318: 205-6.

- Bibliografía -

148. Järvinen TL, Siëvanen H, Khan KN, Hienonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 2008; 336 :124-6.
149. Dargent Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 145-49.
150. Guía de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Versión actualizada 2015. Disponible: <http://www.seiommm.org/uploads/documento/700acfdc99df3d77365d1e60d2a8dce532594077.pdf>.
151. Guía europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica: disponible en url: <http://www.iofbonehealth.org/> Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. IOF 2013.
152. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM Recommendations for Vitamin D are Deficient. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 455–7.
153. Ruston D, Hoare J, Henderson L, Bates CJ, Prentice A, Birch M . National Diet and Nutrition Survey: adults aged 19-64 years. In Volume 4: nutritional status (anthropometry and blood analytes), blood pressure and physical activity. TSO.London.
154. Rockell JEP, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxivitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1382-9.
155. Olmos JM, Hernández JL, García Velasco P, Martínez J, Llorca J, González Macías J. Serum 25-hidroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake and bone mineral density in spanish adults. *Osteoporos Int* 2015. [epub ahead of print].
156. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22:391-420.
157. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 743-53.

- Bibliografía -

158. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregón E et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta* 2009; 409: 70-4.
159. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Pariente E, Llorca J, González Macías J. Bone turnover markers in Spanish adult men: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1511-5.
160. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Nan D, Martínez J, Llorca J et al. Influence of Vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1711-7.
161. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185–94.
162. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254–9.
163. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999; 2:343–50.
164. Caballero Uribe CV. Evaluación de la osteoporosis mediante el ultrasonido cuantitativo del calcáneo. *REEMO* 2001; 10: 65-9.
165. Moayyeri A, Adams J, Adler R, Krieg MA, Hans D, Compstom J et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 143-53.
166. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 511-4.
167. Hans D, Durosier C, Kanis JA, Johansson H, Schott-Pethelaz AM, Krieg MA. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1045–51.

- Bibliografía -

168. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargués Carreras M. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 2:85-94.
169. Puigoriol E, Rodríguez JR, Luchetti G, Kanterewicz E. The Spanish FRAX fits better in the prediction of femoral fractures than in the rest of osteoporotic fractures. Preliminary results of the FRODOS study. *Rev Clin Esp* 2015; pii: S0014-2565(15)00146-0. doi: 10.1016/j.rce.2015.04.006. [Epub ahead of print].
170. Czerwinski E, Kanis JA, Osieniec J, Kumorek A, Milert A, Johansson H, McCloskey EV, Gorkiewicz M. Evaluation of FRAX to characterise fracture risk in Poland. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 2507-12.
171. Cerdá J, Cifuentes L. Uso de las curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 138-141.
172. Leslie WD, Brennan SL, Lix LM, Johansson L, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Direct comparison of eight national FRAX tools for fracture prediction and treatment qualification in Canadian women. *Arch Osteoporos* 2013; 8:145.
173. Henry MJ et al. Fracture risk score and absolute risk of fracture. *Radiology* 2011; 259: 495-501.
174. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram.
175. Gobierno Hernández J, Pérez de Las Casas MO, Madan Pérez MT, Baute Díaz D, Manzaneque Lara C, Domínguez Coello S. ¿Podemos desde atención primaria prevenir las caídas en las personas mayores? *Aten Primaria* 2010; 42: 284-91.



## **IX.ANEXO**



## **IX.1 Consentimiento informado**

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura.

El estudio en el que le proponemos participar va a consistir en acudir a su Centro de Salud para ser valorado por su médico de familia y realizar unas determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía de la columna y se medirá la densidad mineral ósea por densitometría.

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a un paciente en quien se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D). También se obtendrá una muestra de 5 ml de sangre que se almacenará para determinar si existe una predisposición genética a desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis. El material genético no utilizado en el presente estudio, se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Las pruebas que se van a realizar no implican ningún peligro. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

**Los datos obtenidos son rigurosamente confidenciales y serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica de Confidencialidad de Datos Personales (Ley Orgánica 15/1999), y el material genético sólo será utilizado para investigar sobre la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Nadie tendrá acceso a ellos. Usted tiene derecho a solicitarnos en cualquier momento que eliminemos de los registros sus datos personales y a recibir los resultados de las exploraciones que le hagan.**

Don/ña \_\_\_\_\_ con DNI: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ y Teléfono: \_\_\_\_\_

por medio de la presente reconozco:

1. Que he sido informado por \_\_\_\_\_ de los objetivos del "Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria"

2. Que he comprendido todos los objetivos del estudio.

3. Entiendo que mi participación es voluntaria, que tengo derecho al acceso a todos mis datos y que puedo retirarme voluntariamente en cualquier momento del mismo sin que por ello se altere en lo más mínimo mi asistencia médica.

En prueba de ello, firmo el presente en Camargo a \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

Fdo Dr.: \_\_\_\_\_

## IX.2 Base de datos del estudio

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Numero registro: <input type="text"/>		Médico: <input type="text"/>	Reclutamiento: <input type="text"/>			
DNI: <input type="text"/>		Fecha consulta: <input type="text"/>				
Apellidos: <input type="text"/> Nombre: <input type="text"/> Fecha nacimiento: <input type="text"/> Edad: <input type="text"/> Sexo: <input type="text"/> Inmigrante: <input type="text"/>						
Teléfono: <input type="text"/> Movil: <input type="text"/> Estado civil: <input type="text"/> Profesion: <input type="text"/> Nivel de estudios: <input type="text"/>						
Edad menarquia: <input type="text"/> Edad menopausia: <input type="text"/> Menstruación: <input type="text"/> Paridad: <input type="text"/> Anexectomía bilateral: <input type="text"/>						
Amenorea > 6 meses: <input type="text"/> Lactancia natural: <input type="text"/> Meses acumulados: <input type="text"/>						
Diagnóstico previo OP: <input type="text"/> Tratamiento previo OP: <input type="text"/> Fármacos1: <input type="text"/> Fármacos2: <input type="text"/> Fármacos3: <input type="text"/>						
Fractura despues de los 40 años: <input type="text"/> Localizacion Fx1: <input type="text"/> Localizacion Fx2: <input type="text"/> Localizacion Fx3: <input type="text"/>						
A. Fam. fx OP: <input type="text"/> Supl vit: <input type="text"/> Nombre comercia: <input type="text"/> Tabaco: <input type="text"/> Consumo: <input type="text"/> cig/día Años: <input type="text"/>						
Alcohol: <input type="text"/> Consumo: <input type="text"/> gr/día Años: <input type="text"/> Cafeína: <input type="text"/> Consumo: <input type="text"/> tazas/día Años: <input type="text"/>						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Ejercicio: <input type="text"/> Disminucion agudeza visual: <input type="text"/> Catarata: <input type="text"/> Hipoacusia: <input type="text"/> Caídas ultimo año: <input type="text"/>						
Capacidad de levantarse silla: <input type="text"/> Lácteos en dieta: <input type="text"/> raciones/día Cantidad: <input type="text"/> mg/dí						
<b>MEDICACION CON INFLUENCIA ÓSEA</b>						
Esteroides: <input type="text"/> Antiepilepticos: <input type="text"/> Inmunosupresores: <input type="text"/> Tiazidas: <input type="text"/> H tiroideas: <input type="text"/> Anticoagulantes: <input type="text"/>						
BZD: <input type="text"/> IRSS: <input type="text"/> Antiartríticos: <input type="text"/> Betabloqueantes: <input type="text"/> Estatinas: <input type="text"/> Insulina: <input type="text"/> ADO: <input type="text"/>						
Diureticos no tiazidas: <input type="text"/> IBPs: <input type="text"/> Calcio: <input type="text"/> Vitamina D: <input type="text"/> Bisfosfonatos: <input type="text"/> Raloxifeno: <input type="text"/>						
Tibolona: <input type="text"/> Calcitonina: <input type="text"/> THS: <input type="text"/> Estroncio: <input type="text"/> PTH: <input type="text"/> Tiempo de uso de antiresorptivos (meses): <input type="text"/>						
<b>ENFERMEDADES GENERALES Y CON INFLUENCIA OSEA</b>						
Diabetes: <input type="text"/> HTA: <input type="text"/> Dislipemia: <input type="text"/> C. Isquemica: <input type="text"/> I. renal crónica: <input type="text"/> EPOC: <input type="text"/> Br cronica: <input type="text"/>						
Hepatopatía cronica: <input type="text"/> Neoplasia: <input type="text"/> ACVA: <input type="text"/> Parkinson: <input type="text"/> Demencia: <input type="text"/> Artritis: <input type="text"/> Protosis: <input type="text"/>						
Urolitiasis: <input type="text"/> Hipogonadismo (varón): <input type="text"/> Hiperparatroidismo primario: <input type="text"/> Artrromialgias: <input type="text"/> Conectivopatías: <input type="text"/>						
Malabsorción intestinal: <input type="text"/> Hipertiroidismo: <input type="text"/> Hipotiroidismo: <input type="text"/> Artritis reumatoide: <input type="text"/> Fibromialgia: <input type="text"/>						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
---------	---------	---------------------------------------	-----------------------	--------------	--------------	------------

Peso: <input type="text"/> Kg	Glucosa: <input type="text"/>	PTHi: <input type="text"/>
Talla: <input type="text"/> m	Urea: <input type="text"/>	Testosterona: <input type="text"/>
IMC: <input type="text"/> Kg/m <sup>2</sup>	Creatinina: <input type="text"/>	25-OHD: <input type="text"/>
Perimetro abdomen: <input type="text"/> cm	Colesterol: <input type="text"/>	P1NP: <input type="text"/>
Envergadura: <input type="text"/> cm	HDL: <input type="text"/>	CTX: <input type="text"/>
Dientes propios: <input type="text"/>	LDL: <input type="text"/>	Calcúria: <input type="text"/>
Distancia occipucio-pared: <input type="text"/> cm	Triglicéridos: <input type="text"/>	
Distancia costillas-pelvis: <input type="text"/> dedos	Fosf. alcalina: <input type="text"/>	
Cifosis: <input type="text"/>	Prots. totales: <input type="text"/>	
	Albúmina: <input type="text"/>	
	Calcio: <input type="text"/>	
	Fósforo: <input type="text"/>	
	PCR: <input type="text"/>	
	T4L: <input type="text"/>	
	TSH: <input type="text"/>	

Fecha analítica: <input type="text"/>	RX lateral dorsolumbar: <input type="text"/>
Hemograma: <input type="text"/>	Fecha rx: <input type="text"/>
Leucocitos: <input type="text"/>	¿Existe fractura vertebral?: <input type="text"/>
Hemoglobina: <input type="text"/>	Número de Fx/V clínicas: <input type="text"/>
Hematócrito: <input type="text"/>	Fractura v (Genart): <input type="text"/>
Perfil bioquímico: <input type="text"/>	Localización: <input type="text"/>

		
--	---	---

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	◀ ▶
---------	---------	---------------------------------------	-----------------------	--------------	--------------	-----

<b>DEXA</b>		<b>ULTRASONIDOS</b>	
DMO lumbar: <input type="text"/> gr/cm <sup>2</sup>	T lumbar: <input type="text"/>	Ultrasonidos: <input type="text"/>	QUI/Stiffness: <input type="text"/>
Z lumbar: <input type="text"/>		T: <input type="text"/>	SOS: <input type="text"/>
		BUA: <input type="text"/>	DMOe: <input type="text"/> gr/cm <sup>2</sup>
DMO cuello femoral: <input type="text"/> gr/cm <sup>2</sup>	T cuello femoral: <input type="text"/>		
Z cuello femoral: <input type="text"/>			
		Tratamiento prescrito: <input type="text"/>	
DMO cadera total: <input type="text"/> gr/cm <sup>2</sup>	T cadera total: <input type="text"/>		
Z cadera total: <input type="text"/>			

NOTAS: <input type="text"/>
-----------------------------

