



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS
MÉDICAS**

**EVALUACIÓN DEL FRAX ECUADOR COMO PREDICTOR DE
OSTEOPOROSIS EN PACIENTES DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA
DE GUAYAQUIL. PERÍODO SEPTIEMBRE 2016 A MARZO 2017.**

Trabajo de investigación que se presenta como requisito para el título
de: **MÉDICO**

Autor(a): Claudia Marissa Aguirre Ramón

Tutor: Carlos Ríos Acosta

Samborondón, Agosto del 2017

CARTA DE APROBACION DE TUTOR

CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 24 de Agosto del 2017

Yo Carlos Ríos Acosta, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "EVALUACIÓN DEL FRAX ECUADOR COMO PREDICTOR DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA DE GUAYAQUIL. PERÍODO SEPTIEMBRE 2016 A MARZO 2017" presentado por la estudiante Claudia Marissa Aguirre Ramón egresada de la carrera de Medicina, certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de septiembre 2016 a agosto del 2017 en el Centro de Reumatología y Rehabilitación CERER de Guayaquil.

Dr. Carlos Ríos Acosta
REUMATOLOGO
C.R. No. 22288
LIBRO 9 P.O.NG. 2014-19. 0557
INHM. 673-05

Dr. Carlos Ríos Acosta

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado a Dios por ser mi guía durante mis años de estudio y a mis padres por su constante apoyo durante esta sacrificada carrera, sin ellos este logro no sería posible.

RECONOCIMIENTO

Agradezco al Doctor Carlos Ríos Acosta por su asesoría, colaboración y aporte en este trabajo de investigación, al Centro de Reumatología y Rehabilitación CERER por autorizar la realización del presente trabajo en sus instalaciones y a la Universidad Espiritu Santo por guiarme al camino del conocimiento.

INDICE GENERAL

RESUMEN	IX
ABSTRACT.....	X
INTRODUCCION	1
CAPITULO 1	3
1.1. ANTECEDENTES	3
1.2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA.....	5
1.3. JUSTIFICACION	7
1.4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS	7
1.4.1. OBJETIVO GENERAL.....	7
1.4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	8
1.5. FORMULACION DE HIPOTESIS.....	8
CAPITULO 2: MARCO TEORICO	9
2.1. OSTEOPOROSIS	9
2.1.1. DEFINICION	9
2.1.2. EPIDEMIOLOGIA	11
2.1.3. FISIOPATOLOGIA	14
2.1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	18
2.2. METODOS DE MEDICION DE DENSIDAD MINERAL OSEA	21
2.3. CLASIFICACION DE DMO	25
2.4. FACTORES DE RIESGO	27
2.4.1. EDAD	27
2.4.2. DEFICIENCIA DE ESTROGENOS	28
2.4.3. CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS.....	28
2.4.4. ACTIVIDAD FISICA.....	30
2.4.5. CALCIO	31
2.4.6. VITAMINA D	32
2.4.7. CAFEINA.....	32
2.4.8. TABACO	33
2.4.9. ALCOHOL.....	33
2.4.10. VARIABLES GINECOLOGICAS	34

2.4.11.	PICO DE MASA OSEA.....	35
2.4.12.	COMPONENTES GENETICOS.....	35
2.4.13.	HISTORIA FAMILIAR	36
2.4.14.	RAZA	36
2.4.15.	HISTORIA DE FRACTURAS PREVIAS POR TRAUMAS LEVES ..	36
2.4.16.	CORTICOIDES.....	37
2.3.	FRAX.....	37
2.3.1.	ANTECEDENTES.....	37
2.3.2.	MODELO FRAX	39
2.3.3.	DESCRIPCION DE FACTORES DE RIESGO USADOS EN FRAX ...	41
2.3.4.	RECOMENDACIONES DE APLICACIÓN DE FRAX Y UMBRALES DE INTERVENCION.....	43
CAPITULO 3: METODOLOGIA.....		47
3.1.	TIPO DE INVESTIGACION Y PERIODO DE ESTUDIO	47
3.2.	POBLACION DE ESTUDIO	47
3.3.	MUESTRA.....	47
3.4.	CRITERIOS DE INCLUSION	47
3.5.	CRITERIOS DE EXCLUSION.....	48
3.6.	METODO DE ESTUDIO Y DESCRIPCION DE INSTRUMENTOS	48
3.7.	EQUIPO	51
3.8.	ANALISIS DE VARIABLES	51
3.9.	BASE Y ANALISIS DE DATOS	53
3.10.	ASPECTOS ETICOS.....	53
3.11.	ASPECTOS LEGALES.....	54
CAPITULO 4: INTERPRETACION DE RESULTADOS Y DISCUSION.....		55
4.1.	RESULTADOS.....	55
4.1.1.	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS DE DMO.	55
4.1.2.	IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	59

4.1.3. FRAX ECUADOR Y COMPARACION CON DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS	60
4.1.4. UMBRALES DE INTERVENCION PARA FRAX ECUADOR	64
4.2. DISCUSION	71
CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	80
5.1. CONCLUSIONES	80
5.2. RECOMENDACIONES	81
BIBLIOGRAFIA	82
ANEXOS	95
A. CONSENTIMIENTO INFORMADO	95
B. FORMULARIO DEL PACIENTE	97
C. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	98

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Matriz de operalización de variables.....	51
Tabla 2 Descripción poblacional: datos demográficos, antropométricos, diagnóstico y factores para cálculo de FRAX	55
Tabla 3 Diagnóstico densitométrico ajustado a localización.....	56
Tabla 4 Diagnóstico densitométrico ajustado al sexo.....	57
Tabla 5 Comparación de medias de edad, peso, talla e IMC para presencia de osteoporosis.....	59
Tabla 6 Odds Ratio (OR) de los factores que intervienen en el FRAX para osteoporosis.	60
Tabla 7 FRAX Ecuador antes y después de aplicar el valor de DMO	61
Tabla 8 Comparación de FRAX Ecuador vs. FRAX Colombia, Argentina, Brasil, USA Hispano	61
Tabla 9 FRAX Ecuador ajustado a sexo.....	62
Tabla 10 Comparación de medias de FRAX para presencia de osteoporosis	62
Tabla 11 Medias de FRAX para cada factor implicado en el cálculo del FRAX	63
Tabla 12 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX10.....	65
Tabla 13 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX2,5.....	67
Tabla 14 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX7.....	68
Tabla 15 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX0,8.....	71
Tabla 16 Comparación FRAX de estudio de validación de FRAX Ecuador vs estudio actual.....	72
Tabla 17 Comparación FRAX Ecuador vs FRAX México.....	73
Tabla 18 Comparación de National Health Statistics Reports vs FRAX Ecuador	75
Tabla 19 Comparación de pacientes de alto riesgo (FRAX20 y FRAX3) de National Health Reports vs FRAX Ecuador	75

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1 Factores utilizados en el cálculo de FRAX Ecuador	57
Gráfico 2 Factores utilizados en cálculo de FRAX Ecuador ajustados al diagnóstico densitométrico	58
Gráfico 3 Curva ROC para punto de corte de FRAX Ecuador.	70

RESUMEN

Introducción: El screening universal de osteoporosis mediante densitometría ósea no es factible debido a su desfavorable relación costo-beneficio reflejada en su pobre sensibilidad. Esto impulsó el desarrollo del FRAX, un algoritmo que permite calcular el riesgo en 10 años de padecer fractura de cadera y cualquier otra fractura osteoporótica, a partir de factores de riesgo clínicos independientes de la densidad mineral ósea. Estudios han demostrado que un valor de FRAX correspondiente a riesgo moderado-elevado permite aproximar el diagnóstico de osteoporosis y justifica la solicitud de densitometría.

Objetivo: Analizar el FRAX Ecuador como predictor de osteoporosis.

Metodología: Estudio de corte transversal, que analizó a los pacientes que asistieron a un centro de reumatología para la realización de densitometrías óseas en el periodo de Septiembre 2016 a Marzo 2017. Se aplicó el FRAX a toda la población y sus resultados fueron contrastados con las densitometrías. La estratificación de riesgo se basó en los criterios de las guías internacionales de osteoporosis.

Resultados: La media de FRAX para fractura mayor fue de 2,2 y para cadera de 0,9. Hubo asociación significativa entre valores elevados de FRAX y presencia de osteoporosis. Los umbrales internacionales tuvieron sensibilidades bajas para su utilidad en la población estudiada. El punto de corte FRAX0,8 captó el 85% de las osteoporosis de la población, reflejando una mejor sensibilidad.

Conclusión: El FRAX Ecuador es útil para la predicción de osteoporosis siempre y cuando se manejen umbrales acorde a la población, permitiendo la aproximación al diagnóstico y evitando la solicitud de estudios innecesarios.

Palabras clave: *FRAX, osteoporosis, riesgo de fractura, fractura osteoporótica mayor, fractura de cadera*

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis screening with bone mineral density measurement is not adequate because of its poor benefit-cost relationship reflected on its low sensitivity. This motivated the development of FRAX, an algorithm that allows to calculate 10 year risk of hip fracture and any other osteoporotic fracture, based on independent clinical risk factors. Studies show that a FRAX value that demonstrates elevated risk approaches the diagnosis of osteoporosis and justifies the study of bone mineral density.

Objective: To analyze FRAX Ecuador as an osteoporosis predictor.

Methods: A cross-sectional study was conducted, in which patients of a rheumatology center who underwent a bone mineral density study during September 2016 to March 2017 were included. FRAX calculator was applied to the population and its results were compared to the ones of the bone mineral density measurements. Risk assessment was based on international osteoporosis guides' criteria.

Results: FRAX mean for major osteoporotic fracture was 2,2 and for hip fracture 0,9. Significant statistic association was found between higher values of FRAX and osteoporosis. The international thresholds had low sensitivity for its use in the population. The threshold of FRAX0,8 rose sensitivity up to 85%.

Conclusion: FRAX Ecuador is useful for the prediction of osteoporosis, as long as population-adjusted intervention thresholds are used, improving diagnosis approaches and avoiding unnecessary complementary studies.

Key words: *FRAX, osteoporosis, fracture risk, major osteoporotic fracture, hip fracture*

INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad esquelética, sistémica, progresiva, caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que lleva a fragilidad ósea y vuelve a la persona más susceptible a padecer fracturas atraumáticas.¹ Actualmente es considerada un problema de salud pública, puesto que las estadísticas mundiales reflejan que son más de 200 millones de personas las afectadas, causando alrededor de 8.9 millones de fracturas anuales, estimándose que hasta el 50% de mujeres postmenopáusicas podrían padecerla en algún momento de su vida.²

El gold estándar para el diagnóstico de osteoporosis es la medición de la densidad mineral ósea (DMO) por medio de la absorciometría dual de rayos X (DXA). En términos de DMO, la Organización Mundial de la Salud ha definido a esta enfermedad como una DMO de 2.5 desviaciones estándar (DS) o más por debajo de la media de la población adulta joven de referencia, que se traduce a un T- score menor o igual a -2.5.²⁻³

La osteoporosis ha sido catalogada como una enfermedad silenciosa, sus manifestaciones son imperceptibles y en la mayoría de los casos la fractura es el primer signo clínico y probablemente única complicación de la enfermedad. Los huesos principalmente afectados son vértebras, extremidad distal del radio y extremidad proximal del fémur o cadera.

Existen diversos factores de riesgo estudiados que predisponen a la disminución de la masa ósea y aumentan el riesgo de fractura como la edad avanzada, sexo femenino, antecedentes personales y familiares de osteoporosis, consumo de glucocorticoides, anticoagulantes, anticonvulsivantes, menarquia tardía, menopausia temprana, variables

antropométricas, tabaquismo, alcoholismo, artritis reumatoide, entre otros.⁴ El análisis de estos factores de riesgo es importante en la evaluación del paciente puesto que brindan información acerca del pronóstico de la enfermedad y orientan su manejo.

Es cierto que la medición de DMO por DXA da el diagnóstico definitivo de osteoporosis, sin embargo presenta desventajas importantes que imposibilitan su uso como método de screening poblacional. Estas desventajas incluyen su escasa sensibilidad para predecir el riesgo de fractura y su alto coste.⁶ Por estas razones se han realizado estudios para elaborar instrumentos a manera de scores clínicos que permiten la predicción de riesgo de fractura osteoporótica, en base a factores de riesgo independientes de la DMO.⁷

Uno de estos instrumentos es el FRAX, un algoritmo computarizado desarrollado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para Enfermedades Óseas Metabólicas y publicado por primera vez en el 2008.⁸ El FRAX es una calculadora que determina la probabilidad absoluta de fractura osteoporótica mayor y cadera a 10 años, y está destinada a la atención primaria, pues su uso permitiría, recomendar o desaconsejar la solicitud de un estudio de DMO de manera óptima.⁷

CAPITULO 1

1.1. ANTECEDENTES

La osteoporosis es descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una enfermedad esquelética sistémica progresiva, caracterizada por masa ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de fragilidad ósea y susceptibilidad de fractura.¹

Esta enfermedad afecta a más de 75 millones de personas en Europa, Estados Unidos y Japón. La OMS la considera como la segunda enfermedad, luego de las patologías cardiovasculares, que genera un problema de salud pública crucial. La incapacidad causada por la misma es comparable o inclusive mayor que la producida por ciertos tipos de cáncer y por distintas enfermedades crónicas no transmisibles como lo reportaron Johnell y Kanis en el 2006.⁵ Además de que los costos totales por año sobrepasan a los de desórdenes cerebrales. En mujeres mayores de 45 años, ocasiona más días de ingreso hospitalario que la diabetes, cardiopatía isquémica y cáncer de mama.⁶

En Europa, se estimó que 30.7 billones de euros fueron destinados para el manejo de osteoporosis en año 2010, y se proyecta que para el 2050 estos costos aumentarán a 76.7 billones. En Estados Unidos, los costos médicos de osteoporosis y las fracturas relacionadas a esta son de 20 billones de dólares por año aproximadamente, y se predice que para el 2050 serán de 50 billones, debido al incremento de incidencia de fracturas osteoporóticas ajustadas para la edad.⁹

De acuerdo a esto, la prevención, el diagnóstico temprano en la atención primaria y el manejo de la osteoporosis necesita ser cada vez más acertado. Sin duda una pobre densidad mineral ósea es el principal factor de riesgo para fractura osteoporótica, y es esta la que determina el diagnóstico de osteoporosis en la práctica clínica.¹⁰ Pero la DMO de forma aislada, evidencia solo una parte del riesgo de fractura, de una patología que es multifactorial. Kanis demostró que la disminución de la DMO entre los 50 y 90 años predice un riesgo 4 veces superior de fractura de cadera, sin embargo realmente este riesgo aumenta unas 30 veces en esos años.⁹ Se sabe además que al llegar a la edad de 50 años, aproximadamente el 5% de mujeres padecerán osteoporosis, pero la proporción de estas que se fracturarán en los siguientes 10 años es solo del 20%, lo que refleja el pobre valor predictivo positivo de la técnica.^{9,10} Sin embargo el principal problema es su baja sensibilidad, puesto que más del 95% de fracturas por fragilidad ocurren en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis.¹⁰ Este último factor y su alto coste, hacen injustificable el uso de la medición de la DMO de manera aislada como técnica de screening poblacional.

Estas desventajas han orientado al desarrollo de distintas alternativas de screening de osteoporosis en la atención primaria. Entre estas se encuentra la selección de personas con un riesgo elevado de fractura de acuerdo a sus factores de riesgo clínicos. Este objetivo se planteó un equipo de la Universidad de Sheffield, encabezado por J.A. Kanis y auspiciado por la OMS. Ellos identificaron factores de riesgo relevantes e independientes de la DMO a partir de cohortes poblacionales prospectivas: Rotterdam Study, European Vertebral Osteoporosis Study, European Prospective Osteoporosis Study, Canadian Multicentre Osteoporosis Study, además de estudios de Rochester, Sheffield, Dubbo, una cohorte de Hiroshima y dos de Gotenburgo¹¹

Los factores de riesgo identificados fueron: la historia familiar y personal de fractura osteoporótica, tabaquismo, ingesta de alcohol, causas secundarias de osteoporosis, presencia de artritis reumatoide, índice de masa corporal y edad que son factores de riesgo independientes de la DMO importantes.¹¹

Se realizaron cuatro modelos de cálculo de riesgo de fractura: riesgo de fractura de cadera con y sin el valor de la DMO y riesgo de otras fracturas osteoporóticas mayores con y sin DMO. El riesgo absoluto de fractura se ajustó de acuerdo a la incidencia de fracturas por países. A este algoritmo se lo llamó FRAX, cuyo resultado indica la probabilidad absoluta en 10 años de padecer una fractura de cadera y cualquier otra fractura osteoporótica.¹¹ Se demostró que la inserción de factores de riesgo independientes de la DMO mejoró la sensibilidad para cualquier especificidad; y que para fractura de cadera, el gradiente de riesgo obtenido por los factores de riesgo clínicos es similar y comparable al de la DMO aislada.¹² Lo que refleja que la evaluación del riesgo de osteoporosis puede mejorarse integrando los factores clínicos con o sin DMO, que a su vez es de gran utilidad en la atención primaria en países con acceso limitado a la medición de la densidad mineral ósea.

1.2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

La densitometría ósea (DMO) es el gold estándar para el diagnóstico de osteoporosis (T-score $-2.5DS$), pero presenta limitaciones para la predicción de fracturas en las poblaciones. El screening universal de la osteoporosis mediante densitometría ósea no es factible debido a su desfavorable relación costo-beneficio reflejada en su pobre sensibilidad.¹² El reconocer que las fracturas pueden ocurrir en personas sin criterios densitométricos de osteoporosis y que existen personas con diagnóstico densitométrico de osteoporosis que no se fracturan, ha alentado el desarrollo de instrumentos más eficaces de detección de la población de riesgo.¹³

La herramienta FRAX permite la integración de diferentes factores de riesgo clínicos que han demostrado mejorar la sensibilidad de la prueba sin disminuir la especificidad. El uso de factores de riesgo que agregan información sobre el riesgo de fracturas independientemente de la DMO mejora además el valor predictivo de la evaluación.^{11,13} El FRAX publicado en el 2008 permite calcular la probabilidad absoluta a 10 años de fractura de cadera y otras fracturas osteoporóticas mayores con o sin necesidad de valores de DMO. Con el reconocimiento de que factores adicionales a la DMO pueden mejorar la predicción del riesgo de fractura, es posible desarrollar estrategias de screening de osteoporosis más accesibles para la atención primaria a partir de estos análisis.¹⁴

Además de que el riesgo absoluto de fractura del paciente, es más informativo sobre el riesgo real de padecer fracturas en un futuro y es una definición más sencilla para los pacientes de comprender en comparación con otras medidas como T-score, gradientes de riesgo y riesgo relativo.¹⁴

Hoy en día, no existe una guía establecida de manera universal de screening para identificar pacientes con osteoporosis. Sin embargo, la determinación del riesgo absoluto mediante FRAX como factor clave en la identificación de pacientes susceptibles a padecer fracturas por osteoporosis, permite guiar a médicos en el momento de tomar decisiones acerca de la necesidad de realizar pruebas adicionales.

Actualmente existe una calculadora FRAX validada para la población ecuatoriana, FRAX Ecuador, que facilitaría la identificación de pacientes de alto riesgo de osteoporosis que obtendrían un mayor beneficio de un estudio densitométrico, permitiendo así optimizar la indicación de la densitometría mineral ósea.¹⁵

De acuerdo a lo explicado se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo se puede predecir la presencia de osteoporosis aplicando el FRAX Ecuador?

1.3. JUSTIFICACION

De acuerdo a la evidencia presentada se considera importante la realización del estudio propuesto para determinar la utilidad del FRAX Ecuador con el fin de facilitar el screening de osteoporosis a nivel de atención primaria, tomando en cuenta la pobre relación costo beneficio de la medición de densitometría ósea y accesibilidad limitada de la población ecuatoriana a la misma.

La osteoporosis y sus complicaciones causan altas tasas de discapacidad y mortalidad en mujeres postmenopáusicas y hombres de edad avanzada. Considerando que se trata de la enfermedad detectada con mayor frecuencia en personas de 60 años o más en Ecuador, la descripción de la misma en la población ecuatoriana y la elaboración de recomendaciones para su diagnóstico precoz es relevante.

Finalmente se estima que este estudio permitirá servir como fuente de información estadística de osteoporosis en población ecuatoriana, teniendo en cuenta la escasez de datos epidemiológicos en el país.

1.4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el FRAX Ecuador en los pacientes del centro privado de reumatología y rehabilitación (CERER) como predictor de osteoporosis durante el periodo Septiembre 2016 a Marzo 2017.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características demográficas y antropométricas de la población.
- Analizar los resultados de los estudios densitométricos de la población.
- Identificar qué factores de los usados en el cálculo de FRAX fueron factores de riesgo de osteoporosis para la población.
- Aplicar el FRAX a todos los pacientes con un estudio de densitometría ósea.
- Comparar el valor del FRAX y el diagnóstico densitométrico de osteoporosis.
- Contrastar los resultados de umbrales de intervención para solicitud de DMO con el diagnóstico de osteoporosis.

1.5. FORMULACION DE HIPOTESIS

El FRAX Ecuador se presenta como una buena herramienta para predecir la presencia de osteoporosis.

CAPITULO 2: MARCO TEORICO

2.1. OSTEOPOROSIS

2.1.1. DEFINICION

La osteoporosis es descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una enfermedad esquelética sistémica progresiva, caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento de fragilidad y susceptibilidad de fractura, definición propuesta por el Instituto Nacional de Salud americano (NIH por sus siglas en inglés National Institutes of Health).¹

Es relevante conocer que la fuerza ósea refleja la integración de dos características principales: densidad ósea y calidad ósea. La densidad ósea es expresada en gramos de mineral por área o volumen y en cualquier individuo es determinada por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida de hueso. La calidad ósea por otro lado, se refiere a la arquitectura, la tasa de recambio óseo, la acumulación de daños como microfracturas y la mineralización del hueso.²

La definición actual de osteoporosis expresa la problemática central de la enfermedad, que se traduce como la existencia de mayor fragilidad ósea que condiciona a incrementos del riesgo de fractura, pero no tiene una aplicación clínica directa. Es decir, no es posible identificar a pacientes osteoporóticos con solo aplicar esta definición. Razón por la cual, la definición más aceptada de osteoporosis en la práctica diaria, es aquella basada en los criterios de la OMS en relación con la densidad mineral ósea (DMO).³ Esto se debe a que la DMO es el único aspecto que puede ser medido en la práctica

clínica y corresponde a la piedra angular del manejo general de la osteoporosis.⁵ Los objetivos de la medición de la DMO son el proveer criterios diagnóstico, información pronóstica de la probabilidad de fracturas futuras y una línea base para monitorizar la historia natural del paciente tratado o no.⁵

La técnica más ampliamente usada y considerada gold estándar para la medición de densidad mineral ósea es la absorciometría dual de rayos X en hueso (DXA), ya que la absorción de rayos X es particularmente sensible al contenido cálcico de tejidos, de los cuales el hueso es la fuente más importante.⁵

La masa esquelética y la densidad se mantienen relativamente constantes a partir de que el crecimiento culmina, hasta la edad de aproximadamente 50 años. La distribución de contenido mineral óseo o densidad en adultos jóvenes y sanos traducida al pico de masa ósea, es muy similar independientemente de la técnica de medición usada.⁶ Debido a esta distribución normal, los valores de densidad ósea en pacientes deben ser expresados en relación a una población de referencia en unidades de desviación standard. Esto reduce problemas asociados a diferencias en calibración de instrumentos. Cuando las desviaciones estándar (DS) son calculadas en relación con la población joven sana, esta se denomina T-score.^{4,6}

De acuerdo a lo anterior, la OMS propuso en 1994, criterios para el diagnóstico de osteoporosis basados en la medición de DMO en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas caucásicas.^{4,7} De esta manera, se consideran normales, valores de DMO mayores a 1 DS por debajo de la media de la población adulta joven de referencia (T-score mayor a -1); osteopenia, un valor para DMO de más de 1 DS pero menos de 2.5 DS por debajo de la media de la población adulta joven (T-score menor a -1 y

mayor a -2.5); osteoporosis, una DMO de 2.5 DS o más por debajo de la media de la población adulta joven (T-score menor o igual a -2.5); y osteoporosis establecida, a una DMO de 2.5 DS o más por debajo de la media de la población adulta joven en presencia de una o más fracturas por fragilidad.⁵

2.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La osteoporosis es un problema de salud pública que afecta actualmente más de 200 millones de personas a nivel mundial y se estima que 30 al 50% de las mujeres postmenopáusicas la padecerán.⁸ En Estados Unidos, Japón y Europa se encuentran 75 millones de estas personas afectadas.^{9,10} 9 millones de nuevas fracturas asociadas a osteoporosis fueron estimadas en el año 2000, de estas, 1,6 millones fueron de cadera, 1,7 millones de antebrazo y 1,4 millones vertebrales; 51% de las fracturas mencionadas pertenecieron a Europa y Estados Unidos.¹¹

La osteoporosis causa más de 8.9 millones de fracturas anuales a nivel mundial, de las cuales más de 4.5 millones ocurren en América y Europa. El riesgo de padecer fractura de muñeca, cadera o vertebral a lo largo de la vida se ha estimado entre 30 al 40% en países desarrollados, es decir muy parecido al de enfermedad coronaria. En América y Europa la osteoporosis produce alrededor de 2.8 millones de años de discapacidad ajustados a la vida anualmente (DALYs por sus siglas en inglés disability-adjusted life years), más de lo que generan la hipertensión y la artritis reumatoide, pero menos que la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).¹² La mortalidad intrahospitalaria asociada a fracturas osteoporóticas de cadera se ha estimado alrededor del 36% en hombres y 21% en mujeres.¹²

Por otro lado, en América Latina, está ocurriendo el fenómeno poblacional de transición demográfica y epidemiológica que se refleja en

disminución de tasas de mortalidad, incremento de esperanza de vida y por ende incremento de enfermedades crónicas degenerativas no transmisibles, dentro de las que perfilan la osteoporosis y sus fracturas.¹³ En América Latina, la población fue de 597.283.165 en el año 2011, correspondiendo al 9% de la población mundial; siendo los países más poblados, Brasil y México con el 60% de la población total.¹⁴ Hoy en día, existen muy pocos datos demográficos y epidemiológicos de osteopenia y osteoporosis en Latinoamérica, y pocos son los países que presentan estudios poblacionales.

En Argentina, 1 de cada 4 mujeres mayores de 50 años presenta una DMO normal, 2 presentan osteopenia y 1 osteoporosis. Se estima que para el 2025 habrá 3.3 millones de mujeres mayores de 50 años con osteopenia y 1.65 millones de mujeres mayores de 50 años con osteoporosis y estas cifras irán en aumento a 5,24 y 2,62 millones respectivamente en el año 2050.¹⁵

Por lo general la fractura es la primera manifestación clínica de la osteoporosis, razón por la cual es considerada una enfermedad silenciosa. En América Latina existe una tasa de fractura que varía entre 53 a 443 por 100000 habitantes en mujeres mayores a 50 años y de 27 a 135 por 100000 habitantes en hombres mayores de 50 años, y una relación de 2 a 3 mujeres por hombre.¹⁴

En México se ha reportado que 1 de cada 12 mujeres y 1 de cada 20 hombres sufrirán una fractura de cadera después de los 50 años, es decir una probabilidad de riesgo de fractura luego de los 50 años de 8,5% en mujeres y 3.8% en hombres y se estima que la cantidad anual de fracturas de cadera aumentará de 29.732 en el 2005 a 155.874 en 2050.¹⁷ En Venezuela, la probabilidad de fractura es de 5,5% para mujeres y de 1.5% para hombres.¹⁸ En Argentina se generan 34.000 fracturas de cadera anuales en personas mayores de 50 años, con una media de 90 fracturas/día y se cree que el

número de fracturas de cadera anual se triplicará en el 2050. Brasil presenta 121.700 fracturas anuales y se estima que para el 2050 este valor aumentara a de 160.000 fracturas anuales.¹⁹ En la población colombiana se producen entre 8.000 y 10.000 fracturas de cadera anuales, cifra que incrementará a 11.500 para el año 2020.²⁰

En cuanto fracturas vertebrales, el primer estudio multicéntrico de fracturas vertebrales en América Latina (LAVOS Latin American Vertebral Osteoporosis Study), fue reportado en el 2009. Este estudio incluyó 1922 mujeres de 50 años y mayores procedentes de Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico. Para todos los casos se obtuvieron radiografías de espina lumbar y torácica. Se encontró una prevalencia estandarizada de 11.8. La prevalencia fue similar en los 5 países, aumentando de 6.9% en mujeres con edades entre 50 a 59 años a 27.8% en aquellas mayores a 80 años. Se concluyó que las fracturas aumentan exponencialmente con la edad y su prevalencia fue similar en estos países. Las tasas más altas las tuvo México y las más bajas Colombia. No hubo diferencia significativa en las tasas entre los países estudiados.²¹

En Ecuador, según datos de la encuesta de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) realizada en el 2009, la osteoporosis es la enfermedad detectada con mayor frecuencia en personas de 60 años o más, seguida de diabetes y problemas del corazón. El 23.4% de la población de áreas urbanas se encuentran afectada en comparación con 11,5% de la población de áreas rurales. La frecuencia nacional de osteoporosis fue de 19.5%, del cual las mujeres fueron más afectadas (29.5% mujeres vs 7.7% hombres).²²

Orcés, realizó un estudio epidemiológico de fracturas de cadera en población ecuatoriana, publicado en el 2009. En este estudio se determinó que en el año 2005, 1005 fracturas de cadera fueron reportadas y la incidencia

anual de fractura fue de 49,5 por 100000 habitantes. Esta investigación además demostró que la mayoría de fracturas de cadera ocurrieron en personas de más de 80 años; que la mortalidad intrahospitalaria fue de 4,4% para hombres y 2,9% para mujeres; y finalmente que la presencia de fracturas tuvo predominio en el grupo femenino e incrementaba exponencialmente con la edad.²³

2.1.3. FISIOPATOLOGIA

El hueso es un órgano vivo, con capacidad para renovarse, y por tanto mantener sus condiciones de resistencia. Está en constante formación y destrucción a lo largo de la vida. Este fenómeno tiene lugar de forma permanente, y ha recibido el nombre de “remodelación ósea”. La remodelación ósea se lleva a cabo por una unidad de remodelación, formada por células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo. Estas células son diversas pero las principales son dos: los osteoclastos y los osteoblastos.²⁴

Los osteoclastos son macrófagos especializados en destruir hueso, proceso que se denomina resorción ósea. Su origen es hematopoyético, derivados de una célula que es el precursor común del osteoclasto y el macrófago. Con el fin de destruir el hueso, los osteoclastos adoptan una forma peculiar, la parte de la membrana celular que se pone en contacto con el hueso toma una forma rugosa que histológicamente es descrita como en bordes de cepillo. Estos bordes están formados por microvellosidades que vierten hidrogeniones y enzimas como la catepsina K con capacidad de destruir la matriz ósea.²⁴ En el desarrollo del osteoclasto y en su activación funcional es primordial un receptor de superficie denominado RANK. Sobre él actúa una molécula conocida como “ligando del RANK” o RANKL, presente en la membrana de células osteoblásticas.²³

Los osteoblastos, son células derivadas del tejido conectivo encargadas de la formación de hueso; poseen una célula precursora en común con los fibroblastos, miocitos y adipocitos. Presentan un gran aparato ribosomal para cumplir con su intensa síntesis de proteínas, de las cuales la más importante es el colágeno, además de otras como la osteocalcina. Los osteoblastos también se encargan de dirigir la mineralización ósea.²³ El osteoblasto, sintetiza osteoide o tejido óseo no mineralizado y puede permanecer tapizando la superficie del hueso recién sintetizado denominándose osteoblastos de superficie o de revestimiento, puede quedar enterrado en el seno del hueso sintetizado a su alrededor, transformándose en osteocito, o puede morir por apoptosis. La mineralización se realiza progresivamente desde las capas más profundas a las superficiales, tras un tiempo de maduración del osteoide.²⁴

La primera fase de la remodelación ósea es la destrucción ósea. Cuando los osteocitos detectan la necesidad de que una parte del hueso sea renovada, envían señales estimuladoras a la superficie ósea, de forma que se inicia la osteoclastogénesis. Esas señales son recibidas por células de estirpe osteoblástica, que responden sintetizando factores quimiotácticos para los precursores de los osteoclastos, produciendo RANKL y otras sustancias activadoras de la osteoclastogénesis y de los osteoclastos maduros.^{25,26}

La segunda fase corresponde a la inversión, en la que una vez destruida la cantidad de hueso necesaria, debe frenarse la actividad osteoclástica, para luego inducir la apoptosis de osteoclastos, y así después estimular a los osteoblastos. Los osteoblastos tienen que activarse en el mismo lugar donde actuaron los osteoclastos y a continuación de su partida, fenómeno que ese conoce como acoplamiento.²⁵ Para que esto suceda, la matriz ósea libera sustancias que permiten la llegada de osteoblastos al espacio tisular, la mejor conocida es el factor de crecimiento tisular B (TGFB, por sus siglas en inglés Tissue growing factor-B), que por una parte inhibe a los osteoclastos, y por

otra atrae precursores de los osteoblastos y estimula su proliferación. Además en este fenómeno, actúan sustancias liberadas por el propio osteoclasto como la cardiotrofina y mecanismos dependientes de contacto directo célula-célula.²⁶

Por último ocurre la fase final de formación ósea, en la que una vez activados los osteoblastos, se produce la síntesis ósea. En esta fase se habla de un fenómeno de autoalimentación, ya que los osteoblastos sintetizan sustancias que los estimulan a ellos mismos de forma autócrina.²⁶

El volumen de hueso renovado por cada unidad es de unos 0,025 mm³, y la tasa de renovación anual del esqueleto es de aproximadamente un 10% (25-30% el hueso trabecular y 3-4% el cortical).²⁷ En un momento dado, existen más de 1 millón de unidades de remodelación activas, las cuales están descompasadas, es decir unas se encuentran en estadios iniciales, otras en estadios finales y otras en intermedios. Además de que existe asimetría temporal en cuanto la actividad de osteoblastos y osteoclastos, los osteoclastos realizan su función destructiva en 2 a 3 semanas mientras que los osteoblastos se demoran de 4 a 5 meses en reemplazar el tejido óseo.²⁷ Entre ellos existe la fase de inversión que dura 2 semanas, en la que células de origen aun no completamente reconocido limpian la superficie ósea luego de la resorción osteoclástica, preparando el espacio para la formación ósea.^{26,27}

El remodelado óseo tiene dos funciones principales: en primer lugar, sustituir el tejido óseo viejo por joven, aumentando la resistencia del esqueleto a las fracturas y en segundo lugar, asegurar la disponibilidad de minerales como calcio, fósforo o magnesio, para ser transportados del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo.²⁵

En la osteoporosis ocurre una alteración de las unidades de remodelado óseo que a su vez son consecuencia de dos tipos de disfunciones. La primera se basa en el establecimiento de un balance negativo y la segunda se trata de un aumento de unidades de remodelación, que provocan aumento de recambio óseo.³

En el adulto joven existe un balance óseo de cero, esto se da porque la cantidad de tejido óseo formado por los osteoblastos en cada unidad de remodelado es igual a la que los osteoclastos destruyeron anteriormente. Cuando la persona llega a los 40 años aproximadamente, la cantidad de hueso que los osteoblastos sintetizan comienza a ser menor en comparación con el hueso que los osteoclastos destruyen, este fenómeno se conoce como balance negativo y lleva a la disminución de la cantidad total de tejido óseo.³ El hecho de que una persona alcance valores osteoporóticos depende de la masa ósea inicial, el pico de masa ósea que alcanzó, la cuantía del balance negativo y el tiempo durante el cual este balance ha estado presente. Es indiscutible que el balance negativo se desarrolla con la edad, y se debe principalmente a la disminución de osteogénesis en relación con descenso del número de osteoblastos ocasionado a su vez por disminución de sus precursores así como disminución de su actividad.^{3,27} Hay que tener en cuenta que la concentración de factores estimuladores de osteoblastos también disminuyen con la edad, lo que se ha atribuido a la acumulación de radicales libres propios del envejecimiento en la matriz ósea.³

Por otro lado, el balance negativo suele estar apoyado por un aumento de resorción ósea, debido a un incremento de actividad de osteoclastos. Este aumento de actividad osteoclástica se acompaña del nacimiento de más unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno de “aumento del recambio”. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de la actividad de los osteoclastos guarda relación con

la disminución de los estrógenos.²⁷ La ausencia de estrógenos inhibe también la formación ósea al favorecer la apoptosis de osteoblastos. La menopausia es el principal ejemplo de aumento del recambio, la depleción de estrógenos propia de esta, lleva a la aceleración de la pérdida de masa ósea, y es el mecanismo responsable de la osteoporosis postmenopáusica. En las personas de edad avanzada, el aumento del recambio óseo puede ser debido al desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario que puede deberse a una disminución de la función renal o disminución de los niveles séricos de Vitamina D.^{28,29}

2.1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS

Es importante recordar que la osteoporosis va más allá de un proceso involutivo asociado a la vejez. La pérdida de hueso en niveles que se acercan o sobrepasan el umbral de resistencia, predisponen a la persona a sufrir una fractura de baja energía. El concepto de que se trata de una enfermedad silenciosa viene de que no existen evidencias de que la pérdida de hueso por si sola causa alguna sintomatología.³⁰

La clínica de la osteoporosis viene condicionada por las fracturas. La fractura por fragilidad o atraumática es la principal y probablemente única complicación clínica de la osteoporosis. Los huesos más afectados son las vértebras, la extremidad distal del radio y la extremidad proximal de fémur o cadera.^{31,32}

Las manifestaciones de la osteoporosis son imperceptibles, siendo en la mayoría de los casos la fractura el primer signo clínico. Sin embargo el estudio detenido del paciente osteoporótico permite la apreciación de otros síntomas, muchos de los cuales ni el mismo paciente está consciente de padecer.

Se estima que la pérdida ósea inicia en el maxilar inferior³² y progresivamente en el cráneo, costillas, vertebras y huesos largos, razón por la cual muchos autores consideran que la atrofia mandibular es consecuencia de la osteoporosis. Se ha establecido inclusive una relación entre el patrón trabecular maxilar, la edad y la presencia de osteoporosis^{33,34} aunque esto es muy discutido. De esta manera la osteoporosis del hueso alveolar puede llevar a pérdida de dientes, situación que empeora con alteraciones periodontales preexistentes.³²

Se ha demostrado también una relación entre la baja densidad ósea y fragilidad ungueal,^{34,35} cuya resistencia mejora al tratar al paciente con medicación para osteoporosis.³⁶

Los pacientes muestran una lenta y progresiva pérdida de talla, que puede llegar hasta 15 o 20 cm en los casos más severos, atribuida a alteraciones vertebrales. Para valorar la disminución de talla se cuantifica en cms la diferencia entre la altura actual del cuerpo y la que tenía el paciente a los 25 años, edad en la que la talla se considera como verdadera.³⁷

Las vértebras que más frecuentemente son afectadas corresponden a las vértebras dorsales distales y lumbares y el colapso vertebral suele ser anterior, lo que hace que el paciente presente prominencia de la cifosis torácica y lordosis cervical y lumbar.³⁸ Con el tiempo más cuerpos vertebrales colapsan, la altura disminuye, se pierde la horizontalidad de la mirada y los arcos costales se verticalizan.^{37,38}

Cuando el cuerpo vertebral se comprime lateralmente, aparece escoliosis. Todas estas alteraciones de la columna vertebral llevan a una modificación del eje de gravedad y este a su vez a alteraciones de las zonas de carga en las vértebras, lo que facilita la aparición de nuevas fracturas y la

concentración de carga en pequeñas articulaciones. Esta alteración de distribución de cargas y su concentración en pequeñas articulaciones genera aparición de dolor de espalda crónico pero localizado. Cabe recalcar que el dolor óseo en la osteoporosis es muy poco frecuente, pero si puede ser identificado en zonas que soportan cargas como consecuencia de menor resistencia ósea; dolor que aparece cuando el paciente está de pie, durante esfuerzo físico y al flexionar el cuerpo.³⁸

2.1.4.1. FRACTURA VERTEBRAL

La fractura vertebral generalmente produce dolor de espalda lumbar que inclusive puede acompañarse de contractura muscular antiálgica si se encuentra en fase aguda. El dolor por lo general se cronifica.³⁹ Un estudio Español multicéntrico que evaluó mujeres postmenopáusicas que acudían a la consulta externa por presencia de dolor crónico de espalda, determinó la existencia de al menos 1 fractura vertebral no diagnosticada previamente en el 15.8% de las pacientes.⁴⁰ La pérdida de estatura y aparición de cifosis dorsal puede ocurrir. En ese estudio además se encontró que las mujeres que padecían fracturas vertebrales tenían una media de 3cm menos de estatura en comparación con las pacientes del grupo control que no padecía de fracturas.⁴⁰

2.1.4.2. FRACURA PROXIMAL DE FEMUR

Las fracturas de cadera son consideradas como las fracturas más importantes en el contexto de la osteoporosis debido a su alta morbimortalidad.⁴¹ En pacientes que padecen de fracturas de cadera, menos del 50% tendrá una recuperación completa, el 25% va a necesitar cuidados y asistencia en su domicilio y el 20% va a requerir de dependencia continua posterior a la fractura.³⁸ Este tipo de fracturas son más frecuentes en mujeres,

con una relación mujer/hombre de 3 a 1. Se presentan con mayor frecuencia entre los 75 y 80 años. Su incidencia aumenta con la edad, aumentando exponencialmente a partir de los 50 años. En personas de menos de 35 años su incidencia es de 2 por cada 100000 y en mayores de 85 años de 3000 por cada 100000.³⁸

2.1.4.3. FRACTURA DISTAL DEL RADIO

Conocida también como fractura de Colles, la fractura del tercio distal del radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer/hombre de 4 a 1.⁴² Son más frecuentes en el período de perimenopausia. Su incidencia asciende de manera rápida luego de la menopausia y se estabiliza a los 65 años. En los hombres, la incidencia permanece constante con la edad. Estas fracturas solo necesitan de hospitalización en menos del 20% de los pacientes, pero su presencia aumenta en un 50% el riesgo de fractura de cadera.³⁸

2.2. METODOS DE MEDICION DE DENSIDAD MINERAL OSEA

La densidad mineral ósea es la cantidad de masa ósea por unidad de volumen o por unidad de área y puede ser medida en vivo mediante técnicas densitométricas. La técnica más ampliamente usada se basa en absorciometría dual de rayos X (DXA). Se cuenta también con técnicas de tomografía computada cuantitativa cuya desventaja principal es alto nivel de irradiación. También son usadas técnicas de ultrasonido cuantitativas que proveen información basada en la atenuación del ultrasonido o la velocidad del sonido en el tejido esquelético. Las variables del ultrasonido dependen no solo de la mineralización del hueso, sino también de la microestructura, anisotropía, o la elasticidad de la matriz mineralizada. Es de esperarse diferencias entre resultados con las distintas técnicas, básicamente por los distintos aspectos esqueléticos que son capturados en cada una.⁴³

Las técnicas de medición de masa ósea pueden ser divididas en técnicas centrales que dan información de la columna vertebral y cadera, y técnicas periféricas aplicadas en antebrazo, huesos de manos, piernas y pies.

Actualmente la medición de DMO por absorciometría de energía dual de rayos x DXA es considerada el gold estándar para el diagnóstico de osteoporosis; es una técnica versátil en el sentido de que puede ser usada para medir el contenido mineral de todo el esqueleto así como sitios específicos incluyendo contenido mineral óseo de los sitios más vulnerables a fracturas.⁴³⁻⁴⁵ El término contenido mineral óseo, describe la cantidad de mineral en un sitio específico del hueso escaneado. El contenido mineral puede luego ser usado para derivar un valor de densidad mineral ósea dividiendo la cantidad de mineral por área medida. La DMO por ende, es una densidad de área (g/cm²) en vez de una densidad volumétrica verdadera (g/cm³) porque el escáner es bidimensional.

El amplio uso de la DXA, particularmente en fémur proximal y espina lumbar, se basa en resultados de estudios prospectivos que han documentado un fuerte gradiente de riesgo para predicción de fractura. Un metanálisis indica que el riesgo de fractura de cadera aumenta 2.6 veces por cada DS que disminuye la DMO.⁴⁶ Este gradiente de riesgo es mejor que el de otras técnicas y el uso de DXA central predice otros tipos de fractura con un gradiente de riesgo tan elevado como otras técnicas.

Las mediciones de DXA en la cadera tienen particular utilidad en el diagnóstico de osteoporosis, pero mediciones de espina lumbar también son muy usadas. En mujeres postmenopáusicas tempranas en las que las fracturas vertebrales son comunes, las fracturas vertebrales son predichas con mejor efecto por medición de columna lumbar que por medición de cadera. A medida que avanzan los años, la osteoartritis confunde las medidas de

columna. Sin embargo las mediciones de columna son sensibles a cambios inducidos por el tratamiento y representa el sitio más usado para monitorizar respuesta al tratamiento.⁴⁶

Existen limitaciones de la aplicación general de DXA que deben ser tomadas en cuenta.⁴⁷ La presencia de osteomalacia, una complicación de la pobre nutrición en pacientes ancianos, puede infraestimar la masa ósea total por la mineralización ósea disminuida. Osteoartritis en la columna o en cadera son comunes en población anciana y contribuyen a la medición de densidad, pero no necesariamente a la fuerza esquelética. La heterogenicidad de densidad atribuible a osteoartritis, fracturas previas o escoliosis usualmente pueden ser detectadas en el escáner y en algunos casos excluidos en el análisis, dependiendo de la experticia del modulador.^{48,49}

En cuanto a DXA periférica, los sitios más medidos incluyen el radio y el calcáneo. Ambos sitios han demostrado predecir fracturas futuras, pero el valor predictivo para fractura de cadera es algo menor que el proporcionado por mediciones de DXA central.^{50,51}

La tomografía computada cuantitativa (QCT) ha sido aplicada en ambos casos, para el esqueleto apendicular y el centra.^{48,49} El escáner de tomografía computada (CT) convencional de cuerpo entero necesita ser calibrado para convertir sus resultados en unidades relevantes para densidad mineral ósea. QCT permite la evaluación del estado esquelético de hueso esponjoso de los cuerpos vertebrales de T12 a L4. La mayor ventaja de QCT es que al evaluar hueso esponjoso, el resultado provee una medida de densidad volumétrica verdadera (mg/mm³) en vez de un resultado ajustado al área como es el caso de la DXA. La técnica es una de las más sensibles para evaluación de pérdida esquelética temprana en la postmenopausia. Estudios caso control han demostrado que la QCT tiene mejor discriminación de casos de fracturas y

controles sin fracturas comparados con DXA. Además la técnica evita la influencia de enfermedades degenerativas, que es un problema particular de DXA de columna. Sin embargo, la principal desventaja es el nivel relativamente alto de exposición a radiación en comparación con DXA, dificultades en control de calidad y altos costos en comparación con DXA. ⁴⁷⁻⁴⁹

Las técnicas de ultrasonido cuantitativas permiten estudiar también la calidad ósea. Permiten evaluar la mineralización del hueso, la microarquitectura y las propiedades biomecánicas del tejido óseo. Determina la velocidad de transmisión del ultrasonido, la atenuación de banda de energía y el índice obtenido por la combinación de los dos parámetros, pero es operador dependiente. ⁵²

La radiografía es útil si existe sospecha de osteoporosis, principalmente ante la posibilidad de fracturas. La detección de disminución de masa ósea por métodos radiográficos es poco segura, porque depende de la exposición radiográfica, calidad de la película, quantum de los tejidos blandos, entre otros. Se necesita una pérdida mayor del 10 al 40% de hueso para que pueda detectarse en la radiografía lateral de columna. Las radiografías anteroposterior y laterales son útiles para diagnosticar aplastamientos vertebrales, espondilosis, ateromatosis aortica, etc. ⁵²

La existencia de una fractura vertebral es consistente con el diagnóstico de osteoporosis, incluso en la ausencia de diagnóstico de densidad ósea y es una indicación para tratamiento farmacológico con medicación antiosteoporótica para reducir el riesgo de fractura subsiguiente. ^{53,54} La mayoría de las fracturas vertebrales son asintomáticas cuando ocurren y usualmente subdiagnosticadas por muchos años. El hallazgo de una fractura vertebral previa puede cambiar la clasificación diagnóstica, alterar el futuro riesgo de fractura y afectar las decisiones sobre el tratamiento. ⁵⁵

Independientemente de la DMO, la edad y otros factores de riesgo clínicos, las fracturas vertebrales confirmadas por radiografía son señal de alteración de calidad de hueso, fuerza y corresponden a un fuerte predictor de nuevas fracturas. La presencia de una sola fractura vertebral aumenta el riesgo de fracturas subsecuentes en 5 veces y el riesgo de fracturas de cadera en 2 a 3 veces.⁵⁶

Debido a la prevalencia alta en individuos añosos de facturas vertebrales y a que son asintomáticas, las radiografías vertebrales son indicadas en:

- Toda mujer mayor de 70 años y todo hombre mayor de 80 años si la DMO tiene un T-score menor o igual a -1 en columna o cadera.
- Mujeres entre 65 y 69 años y hombres entre 70 y 79 años si su T-score de DMO en columna, o cadera es menor de -1.5.
- Mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con factores de riesgo específicos.
- Fracturas de atraumáticas durante adultez.
- Pérdida de altura histórica de 4cm o más.
- Pérdida de altura prospectiva de 2cm o más
- Tratamiento con glucocorticoides reciente o en el momento.⁵⁷

2.3. CLASIFICACION DE DMO

La medición de la DMO y la clasificación de DXA de cadera y columna lumbar es la tecnología usada para establecer el diagnóstico de osteoporosis, predecir el riesgo de fractura y monitorizar los pacientes. La DMO es expresada en términos absolutos de gramos de mineral por centímetro cuadrado escaneado (g/cm²) y como una relación de dos normas: comparado con la DMO de una población de referencia de la misma edad, sexo y etnia

que corresponde al Z-score o comparado con una población de referencia de adultos jóvenes del mismo sexo que corresponde al T-score.⁵⁸

La diferencia entre la DMO del paciente y la media de la población de referencia, dividida para la desviación estándar de la población de referencia es usada para calcular el T-score y el Z-score.

El pico de masa ósea es alcanzado en la edad adulta temprana, seguido de una disminución en la DMO. El ritmo de pérdida ósea se acelera en las mujeres en la menopausia y continúa progresando a paso lento en mujeres postmenopáusicas mayores y en hombres mayores.

La DMO de un individuo es presentada como la desviación standard sobre o debajo de la media de DMO de la población de referencia. El diagnóstico de DMO normal, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis severa o establecida se basa en la clasificación diagnóstica de la OMS.⁵³

La evaluación de la DMO es un componente vital en el diagnóstico y manejo de la osteoporosis. La DMO se correlaciona con la fuerza ósea y es un excelente predictor de riesgo de fracturas futuras. El riesgo de fractura incrementa exponencialmente a medida que la DMO decrece. A pesar de que técnicas de medición de esqueleto central y periférico, proveen una evaluación del riesgo de fractura de un sitio específico y global, la medición con DXA de cadera es el mejor predictor de riesgo de fractura futura de cadera.

En mujeres postmenopáusicas y hombres de 50 años o más, los criterios diagnósticos de T-score de la OMS son aplicados por medición de DMO mediante DXA central en columna lumbar y cuello femoral.⁵³ DMO medida por DXA en un tercio del radio puede ser usada para el diagnóstico de

osteoporosis cuando la cadera y la columna no pueden ser medidas o son no interpretables.⁵⁴

En mujeres premenopáusicas, hombres de menos de 50 años y niños, la clasificación de DMO de la OMS no debe ser aplicada. En estos grupos el diagnóstico de osteoporosis no debe ser basado solamente en el criterio densitométrico. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD por sus siglas en inglés International Society for Clinical Densitometry) recomienda que en vez de usar el T-score, debe usarse el Z-score ajustado para etnia; un Z-score de -2 o menos es definido como densidad mineral ósea baja para edad cronológica o menor a lo esperado para el rango de edad; y aquellos con DMO mayor a -2 son considerados como dentro del rango esperado para la edad.⁵⁴

2.4. FACTORES DE RIESGO

2.4.1. EDAD

La edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar osteoporosis, pero está muy relacionado con la menopausia en la mujer. En el hombre la edad es un factor de riesgo más específico y de hecho en edades por encima de 75 años tiende a igualarse la proporción mujer hombre, con una proporción que pasa a ser de 2/1, cuando en edades más jóvenes esta proporción es 8/1.⁵⁹ Con la edad, ocurren una serie de condiciones entre las que destacan la menor actividad osteoblástica, menor absorción intestinal de calcio, defectos nutricionales, carencia de Vitamina D, baja exposición al sol y sedentarismo. Es importante destacar que la edad, no solo juega un rol importante en el descenso del capital óseo a partir del pico de masa ósea juvenil, sino que además es un factor de riesgo independiente de la masa ósea para que se produzcan fracturas. Con el pasar de los años, se produce una disminución de masa ósea en hombres y mujeres de más o menos 0.3 a 0.5% por año a partir de los 35 años y de 2 a 5% en las mujeres en los 4 a 6 años

inmediatos luego de la menopausia. De acuerdo a la edad, a los 50 años se producen con más frecuencia fracturas de muñeca, a partir de los 60 años, fracturas vertebrales y desde los 70 u 80 años fracturas de cadera.^{59,60}

2.4.2. DEFICIENCIA DE ESTROGENOS

La deficiencia de estrógenos que ocurre luego de la menopausia natural o inducida quirúrgicamente lleva a un desacoplo de la comunicación entre osteoclastos y osteoblastos, responsable de la acelerada pérdida ósea.⁶⁰ La pérdida ósea menopáusica es predominantemente de hueso trabecular y puede también ocurrir en mujeres antes de la menopausia si los niveles estrogénicos caen antes del período menstrual final.⁶¹ Se ha sugerido que la deficiencia de estrógenos incrementa la resorción de hueso en parte porque causa aumento de producción parácrina de citosinas encargadas de resorción ósea.⁶² Estas citosinas estimulan el desarrollo de progenitores osteoclasticos e incrementan la actividad de maduración osteoclastica.⁶³

La mayoría de los estudios que se han realizado de pérdida de masa ósea postmenopáusica indican que la DMO depende del número de años desde la menopausia y no la edad cronológica.⁶⁴ Mujeres postmenopáusicas que han experimentado menopausia temprana, antes de los 40 años, tienen una disminución de DMO significativa en comparación con aquellas cuya edad de menopausia fue normal. La mayoría de autores coincide en que la menopausia temprana es un factor de riesgo para osteoporosis.⁶⁴ Luisetto y colaboradores demostraron que luego de la edad de 74 años cualquier diferencia en DMO en mujeres con menopausia temprana o normal ha desaparecido.⁶⁵

2.4.3. CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS

Las medidas del tamaño del cuerpo han demostrado asociación con DMO, en particular el peso y la talla, que han sido asociados positivamente con la DMO⁶⁶ pero existe controversia en cuanto si aquellas características del tamaño corporal son las más importantes en las mujeres pre, peri y postmenopáusicas.

Información de estudios transversales han encontrado que tanto la grasa corporal total y la masa de tejido magro explican un gran porcentaje de la variación de DMO en mujeres postmenopáusicas.⁶⁷ Reid y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de 2 años en el que incluyeron 122 mujeres postmenopáusicas y reportaron que la proporción de pérdida de hueso total estaba directamente relacionada con la masa grasa y su tasa de cambio.⁶⁸

La relación positiva entre aumento de peso y aumento de DMO es probablemente resultado de incremento de fuerza mecánica sobre el hueso⁶⁹, ya que el aumento de carga es un estímulo para la osteogénesis. Debido a que la masa magra y grasa son los dos mayores componentes del peso corporal, no es sorpresa que la masa magra y grasa se relacionen positivamente con la DMO.⁷⁰

Se sabe además que diferentes mecanismos predominan en diferentes etapas de la vida. Salomone y colaboradores, en un estudio transversal de mujeres pre y perimenopáusicas encontraron que el peso corporal solo no se asocia con aumento de masa ósea a menos que una proporción significativa del peso consista en masa magra.⁷¹ Reis encontró una codependencia de DMO en masa magra y grasa en las mujeres premenopáusicas, pero definiendo la relación DMO/talla como un indicador de verdadera densidad la asociación fue con masa grasa sola.⁷²

Flicker encontró que la masa magra está asociada de manera independiente con la DMO en 69 pares de gemelas postmenopáusicas con edades entre 60 y 89 años.⁷⁰ Wark reportó en un análisis de parejas de gemelas postmenopáusicas de mediana edad, que las masas grasa y magra se relacionaron independientemente al contenido mineral óseo corporal total.⁷³ La DMO de espina lumbar, fémur proximal y cuello femoral fue asociada a masa magra en gemelas en estadio premenopáusico y con masa grasa en gemelas en estadio postmenopáusico. Al parecer, la asociación entre masa magra y grasa y DMO probablemente depende de la edad y el estado menopáusico de la población estudiada.⁷³ La conversión de andrógenos en estrógenos se convierte en una fuente importante de estrógenos solo después de la menopausia. El efecto endocrino de la de masa grasa en hueso podría ser mínima antes de la menopausia. Luego de la menopausia, masa grasa y peso incrementan mientras que masa magra disminuye y la contribución hormonal de masa grasa podría explicar la asociación entre masa grasa y DMO.⁷⁴

El tejido adiposo contiene aromatasa, enzima responsable de la conversión de esteroides andrógenos a estrógenos, mientras mayor la masa grasa, mayor la cantidad de estrógenos sintetizados. Los pacientes con IMC bajo, menor a 19kg/m² tienen menor DMO lo cual se relaciona, en primer lugar con un menor efecto osteoblástico por una menor carga mecánica sobre el hueso y en segundo lugar, con un menor freno de la actividad osteoclástica derivado de la menor producción de estrona por falta de tejido adiposo.⁷⁴

2.4.4. ACTIVIDAD FISICA

El efecto de la actividad física en la masa ósea ha sido extensamente estudiado. Las primeras evidencias de una asociación provienen de estudios del efecto de la inactividad sobre el hueso, particularmente los efectos

osteopénicos de falta de peso en astronautas durante los vuelos espaciales.⁷⁵ La actividad física ha sido también reconocida como una influencia del pico de masa ósea durante la niñez y la adolescencia.⁷⁶ El rol de la actividad física en mantener una DMO durante la transición menopaúsica y en los años postmenopáusicos aun es tema de estudio. Un estudio reportó que mujeres de edad media que se ejercitan habitualmente de manera vigorosa más de dos veces por semana, tienen un contenido mineral ósea corporal total mayor que aquellas que realizan actividad entre ligera y moderada no más de 1 vez por semana.⁷⁷

2.4.5. CALCIO

Los datos sobre el beneficio de consumo alto de calcio durante la transición de la menopausia y luego de la menopausia son inconclusos. Los resultados de estudios sobre la relación entre el calcio de la dieta y la pérdida de hueso postmenopausia y el efecto de la suplementación de calcio no son concordantes.

Una revisión realizada por Heaney incluía 43 estudios desde 1988 que relacionaron la ingesta de calcio con la masa ósea, pérdida de hueso y fragilidad ósea. 26 reportaron que la ingesta de calcio estaba asociada de alguna manera con la masa ósea, pérdida ósea o fractura y 16 reportaron que no. Los estudios de intervención controlada sugieren que una suplementación de calcio de 1000mg o más puede enlentecer la pérdida ósea postmenopáusicas.⁷⁸ Este efecto puede ser más fácilmente demostrado en mujeres con más de 5 años de postmenopausia.⁷⁹ Los suplementos de calcio han sido observados que son más efectivos en mujeres cuya ingesta basal de calcio es baja, con una media de edad elevada y con evidencia clínica de osteoporosis.⁸⁰

El efecto de añadir calcio, en la DMO del cuello femoral en mujeres postmenopáusicas no está totalmente establecido. La información parece no apoyar el efecto positivo de calcio en pérdida de hueso en los años peri y postmenopáusicos tempranos. El máximo efecto del suplemento de calcio aparece ocurrir con una dosis aproximada de 1000mg por día.⁸¹

2.4.6. VITAMINA D

El metabolito activo de la vitamina D, 1,25 dihidroxivitamina D (1,2(OH)2D3) es necesario para la absorción normal de calcio en el intestino y una deficiencia de esta vitamina es un factor de riesgo para osteoporosis. Este compuesto puede ser formado en la piel, y la tasa de síntesis se incrementa cuando la piel está expuesta a luz solar. Un estado de vitamina D bajo puede ser atribuido a baja ingesta, poca exposición de la piel al sol o alteración de síntesis de vitamina D en piel. La deficiencia de vitamina D es un problema en pacientes ancianos institucionalizados, en personas que no tienen suficiente exposición solar y particularmente en países en los que la fortificación de alimentos con vitaminas no es practicado.⁸²

Estrógeno y 1,25(OH)2D3 parecen tener actividades comunes en el intestino. En estudios de animales se ha demostrado que los estrógenos estimulan la expresión de receptores de 1,25(OH)2D3 que conducen el transportador mediado por calbindina a través de las células epiteliales intestinales.⁸³ Es posible que el efecto negativo de la deficiencia de vitamina D en los huesos de pacientes añosos sea estimulado por la falta de expresión de receptor 1,25(OH)2D3 dependiente de estrógenos.

2.4.7. CAFEINA

La cafeína en la dieta, induce balance negativo de calcio mediante el incremento de la pérdida urinaria pero la información sobre la influencia de ingesta de cafeína en masa ósea es limitada.⁸⁴

2.4.8. TABACO

El tabaco ha sido reportado en estudios transversales y longitudinales como un factor de riesgo para fracturas de vertebrae, antebrazo y cadera y ha sido asociado con menor DMO.⁸⁵ El efecto adverso del tabaco en los huesos es mediado por cambios endógenos del metabolismo estrogénico; la producción de estrógenos disminuye y su clearance metabólico aumenta en fumadores. Daniell determinó que el peso bajo característico de fumador y efectos directos e indirecto sobre resorción ósea son responsables del efecto del cigarrillo sobre la masa ósea.⁸⁶ Aloja y colaboradores reportaron asociación negativa entre el cigarrillo y la absorción de calcio.⁸⁷ El tabaco también se ha asociado a la aparición de menopausia temprana y el presentar menopausia temprana es un factor de riesgo para osteoporosis.⁸⁸

2.4.9. ALCOHOL

Información acerca de los efectos de la ingesta de cantidades moderadas de alcohol sobre el metabolismo del hueso y osteoporosis son limitadas. La evidencia de estudios poblacionales han resultado conflictivas, muchas veces no encontrándose efecto de la ingesta de alcohol sobre la DMO en mujeres pre y postmenopáusicas.⁸⁹

Muchos estudios han reportado asociación positiva entre la ingesta moderada de alcohol y DMO en mujeres postmenopáusicas. En un análisis de mujeres entre 68 y 96 años en el estudio Framingham, Felson y colaboradores⁹⁰ encontraron que luego de ajustar la edad, DMO, y

tabaquismo, las mujeres que tomaban al menos 16 bebidas alcohólicas estándar por semana tenía un promedio de DMO de 5 a 10% más alto, en radio, columna y fémur proximal en comparación con las mujeres que tomaban menos de dos bebidas de alcohol estándar por semana. Baudoin encontró que la ingesta moderada de alcohol (11 a 29g/día) estaba asociada a un incremento significativo de DMO trocantérico en mujeres de 75 y mayores.⁹¹ Esta asociación entre ingesta de alcohol y DMO podría ser el resultado de un aumento de conversión de androstenediona a estrona, sin embargo más estudios en mujeres postmenopáusicas son necesarios para confirmar esta información.

2.4.10. VARIABLES GINECOLOGICAS

La anticoncepción oral, paridad, lactancia, edad de menarca e irregularidades del ciclo menstrual, se han asociado con DMO. La anticoncepción oral se ha asociado con un incremento o no efecto sobre DMO, por lo que no es un factor de riesgo para osteoporosis. Estudios de relación entre paridad y DMO son conflictivos, paridad ha sido determinada como asociación positivas, asociación negativa y no asociación con la DMO.^{92,93,94}

Discrepancias similares han sido encontradas en relación con lactancia y DMO. Algunos estudios han reportado una asociación positiva entre DMO y lactancia, y otros asociación negativa o ninguna asociación.^{95,96,97} Dequecker reporto que la DMO depende de la duración de la lactancia: mujeres con un tiempo de lactancia mayor a 6 meses demostraron una masa ósea significativamente menor en áreas trabeculares del radio distal comprado con aquellas cuyo tiempo de lactancia fue menor a 6 meses.⁹⁵

Se ha demostrado que mujeres con menarquia tardía tienen un pico de masa ósea reducida y un aumento de riesgo de fractura.^{98,99} Ito demostró que

la DMO de columna lumbar en mujeres postmenopáusicas tienen una fuerte asociación con la duración de los años reproductivos, por ende las mujeres que han tenido menarca temprana y menopausia tardía están en ventaja.¹⁰⁰

Las irregularidades del ciclo menstrual también tienen efecto sobre la DMO. Los efectos de la oligomenorrea y períodos de amenorrea sobre el hueso han sido documentados en varios estudios transversales, que han descrito valores de DMO más bajos que en el grupo control. Ciclos menstruales largos reflejan bajos niveles estrogénicos, porque representan una larga proporción de tiempo en la parte temprana de la fase folicular período durante el cual los estrógenos y progesteronas son bajos.¹⁰¹ Un estudio prospectivo encontró que había un incremento de tasa de fractura en muñeca, columna y cadera en mujeres que habían reportado un ciclo de duración mayor a 30.5 días a la edad de 28 a 32 años.⁹⁹

2.4.11. PICO DE MASA OSEA

El pico de masa ósea de mujeres premenopáusicas es el mayor determinante del subsecuente riesgo de fracturas osteoporóticas. Maximizar la masa ósea durante el crecimiento esquelético y el desarrollo y mantenerla durante los años de premenopausia son estrategias importantes en la prevención de osteoporosis. Un bajo pico de masa ósea y una tasa elevada de pérdida ósea han demostrado significativamente mayor predisposición a fracturas.¹⁰²

2.4.12. COMPONENTES GENETICOS

Uno de los determinantes más importantes del pico de masa ósea es la composición genética que contribuye a la formación y resorción de hueso. Un componente genético importante de masa ósea es la variación alélica del

receptor para la 1.25 dihidroxi vitamina D, uno de los controladores del metabolismo del calcio. Estos alelos tienen efectos codominantes sobre la DMO.¹⁰³

2.4.13. HISTORIA FAMILIAR

La historia familiar constituye un predictor importante independiente del pico de masa ósea y el poseer el antecedente de osteoporosis por parte de un familiar en primer grado se relaciona con menor pico de masa ósea. Mujeres con madres o abuelas que han padecido fracturas antes de los 70 años, fracturas ya sean de cadera, columna, radio distal, tienen mayor riesgo de presentar una densidad mineral ósea disminuida y mayor riesgo de fractura.¹⁰³

2.4.14. RAZA

Con respecto a la raza, mujeres de raza negra tienen una DMO mayor que mujeres de raza blanca,¹⁰⁴ así como se ha reportado que mujeres negras han experimentado menos fracturas osteoporóticas que mujeres blancas.¹⁰⁵ La población blanca y asiática, presenta niveles más bajos de DMO.

2.4.15. HISTORIA DE FRACTURAS PREVIAS POR TRAUMAS LEVES

Las personas que tienen un antecedente de fracturas por traumas leves tienen un riesgo mayor de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas en el futuro. Básicamente uno de los principales factores de riesgo para padecer una nueva fractura es haber tenido una anterior. Estos pacientes posiblemente ya padecen la enfermedad sin diagnóstico. La disminución de 3 cm o más en la talla del sujeto y/o el aumento de la cifosis dorsal pueden orientar al médico hacia la presencia de aplastamientos vertebrales fracturas comunes y en muchos casos subdiagnosticadas. El antecedente de fractura en columna

lumbar o huesos largos prácticamente duplica o triplica el riesgo de sufrir una nueva fractura.¹⁰⁶

2.4.16. CORTICOIDES

Usar corticoides corresponde a un gran riesgo para padecer osteoporosis secundaria. El riesgo relativo (RR) para fractura vertebral es de 5.2 con dosis > 7.5 mg de prednisona por día o equivalente, mientras que con dosis menores a ese valor umbral el RR es < 5. Sin embargo, dosis tan bajas como 2.5 mg de prednisona aumentan el RR cuando los sujetos tratados se comparan con una población que no recibe corticoides.¹⁰⁷

El aumento del riesgo relativo depende de la dosis además del tiempo de administración y disminuye de manera progresiva cuanto más tiempo transcurra desde la interrupción del corticoide, aunque los pacientes que tomaron corticoides de manera crónica en algún momento de su vida tiene un aumento del RR en comparación con aquellos que nunca los han tomado.¹⁰⁷

2.3. FRAX

2.3.1. ANTECEDENTES

En la osteoporosis, la evaluación de DMO captura solo una parte minoritaria del riesgo de fractura. La incidencia anual de fractura de cadera aumenta aproximadamente 30 veces entre las edades de 50 y 90 años; pero de la relación conocida entre DMO y riesgo de fractura se espera que el riesgo de fractura aumente solo 4 veces.¹⁰⁸ Sin embargo, el incremento del riesgo con la edad es aproximadamente 7 veces mayor que el que puede ser explicado con la DMO sola.¹⁰⁸

La imperfecta captura de riesgo con la DMO sola, presenta algunos problemas para la evaluación clínica de riesgo de fractura. En el contexto de screening poblacional con solamente la DMO, las características de la prueba son menos que óptimas en términos de sensibilidad y especificidad.^{109,110,111} Así, las fracturas osteoporóticas afectan una parte minoritaria sustancial de la población, pero las intervenciones basadas solo en DMO carecen de sensibilidad, es decir la tasa de detección es baja. Por ejemplo, a la edad de 50 años la proporción de mujeres con osteoporosis es 5%; la proporción de estas que van a sufrir una fractura en los siguientes 10 años (valor predictivo positivo) es alrededor del 20%.¹¹⁰⁻¹¹² La tasa de detección de estas fracturas (sensibilidad) es sin embargo, baja, y 96% de fracturas por fragilidad se produciría en mujeres sin osteoporosis según la DMO.¹¹⁰⁻¹¹² La baja sensibilidad es una de las razones por las que el screening poblacional no es recomendado en mujeres menopaúsicas.¹⁰⁹ Es decir, una medición de DMO normal no es garantía de que una fractura no vaya a ocurrir.

El uso de factores de riesgo que añaden información al riesgo de fractura independientemente de la DMO mejora la sensibilidad de la evaluación para cualquier especificidad.^{11,112} Para la predicción de riesgo de fractura de cadera, el gradiente de riesgo (incremento de riesgo de fractura por cada incremento de DS en score de riesgo) para los factores de riesgo clínicos es comparable al uso de DXA sola, y el gradiente de riesgo es mejorado por la adición de DMO a los factores de riesgo clínicos.

Estas consideraciones indican que la evaluación puede ser mejorada mediante la integración de factores de riesgo clínicos con o sin DMO. En otras palabras, el tratamiento debe ser dirigido no solo basándose en el T-score de la DMO, pero también en la contribución independiente de factores de riesgo validados.¹¹³

Esto llevó a que el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para Enfermedades Óseas Metabólicas encabezado por JA Kanis de la Escuela de Medicina de la Universidad de Sheffield, Reino Unido (UK), a desarrollar un modelo de evaluación de riesgo de fractura basado en factores de riesgo clínicos independientes de la DMO.

2.3.2. MODELO FRAX

FRAX® es un algoritmo computarizado desarrollado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para Enfermedades Óseas Metabólicas y publicado por primera vez en 2008. El algoritmo, destinado a la atención primaria, calcula la probabilidad de fractura a partir de factores de riesgo clínicos (FCR).¹¹⁴⁻¹¹⁶ El resultado del FRAX es el riesgo absoluto a 10 años de una fractura osteoporótica mayor (fractura de cadera, columna vertebral, húmero o muñeca) y el riesgo absoluto a 10 años de fractura de cadera.

La Fundación Internacional de Osteoporosis y la Organización Mundial de la Salud recomiendan que el riesgo de fractura se exprese como un riesgo absoluto a corto plazo, es decir, la probabilidad en un intervalo de diez años. El riesgo absoluto de fractura depende de la edad y la esperanza de vida, así como el riesgo relativo actual. El período de 10 años cubre la duración probable del tratamiento y los beneficios que pueden continuar una vez que se detiene el tratamiento.¹¹⁶

La probabilidad se calcula a partir de la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y los factores de riesgo dicotomizados que comprenden la fractura previa de fragilidad, la historia paterna de fractura de cadera, el consumo actual de tabaco, el uso de glucocorticoides orales a largo plazo, la artritis reumatoide, otras causas de osteoporosis secundaria y alto consumo

de alcohol. La densidad mineral ósea del cuello del fémur (DMO) puede ser ingresada opcionalmente para mejorar la predicción del riesgo de fractura.¹¹⁷ La probabilidad de fractura se calcula tomando en cuenta el riesgo de fractura y el riesgo de muerte. La aplicación obvia del FRAX está en la evaluación de individuos para identificar a aquellos que serían candidatos para el tamizaje con DMO o intervención farmacológica.

El modelo FRAX usa información de 9 cohortes del mundo incluyendo centros de Norte América, Europa, Asia y Australia y ha sido validado en cohortes independientes con distribución geográfica similar.¹¹⁸ El uso de datos primarios (pero anónimos) para la construcción del modelo permite que se determine la interacción de cada uno de los factores de riesgo para mejorar la precisión con la que se puede calcular la probabilidad de fractura. La gran muestra de este estudio permitió examinar la relación general de cada factor de riesgo por edad, sexo, duración del seguimiento y, para variables continuas (DMO e IMC), la relación del riesgo con la variable misma.

Los datos individuales del paciente comprenden la edad (40 a 90 años), el sexo, el peso (en kg) y la altura (en cm). El IMC se calcula automáticamente a partir de la altura y el peso. Las variables de riesgo dicotomizadas se introducen a continuación: - Una fractura de fragilidad previa (sí / no) - Antecedentes parentales de fractura de cadera (sí / no) - El tabaquismo actual (sí / no) - El uso a largo plazo de glucocorticoides orales (sí / no) - Artritis reumatoide (sí / no) - Otras causas de osteoporosis secundaria (sí / no) - Consumo diario de alcohol de tres o más unidades diarias (sí / no).

La presencia de más de un factor de riesgo aumentó la probabilidad de fractura de forma incremental. Por ejemplo, en mujeres de 65 años con un IMC de 25 kg / m², la probabilidad de fracturas de cadera a los 10 años fue del 1,3%. Con un factor de riesgo clínico, la probabilidad osciló entre el 1,7% y el

3,2%, dependiendo del factor de riesgo. Con dos factores de riesgo, el rango fue de 2,5 al 6,6%, y con 3, 4 y 5 factores de riesgo los rangos fueron 3,8-1,1%, 6,7-17% y 13-24%, respectivamente. En la presencia de los seis factores de riesgo clínicos, la probabilidad de 10 años de fractura de cadera fue del 30%.¹¹⁹

2.3.3. DESCRIPCION DE FACTORES DE RIESGO USADOS EN FRAX

El uso de la DMO sola para evaluar el riesgo tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad. La baja sensibilidad sobre la mayoría de los supuestos significa que la mayoría de las fracturas osteoporóticas se producirá en las mujeres que no tienen osteoporosis como se define por un T-score $\leq -2,5$. Por lo que se recomienda el uso de las pruebas de DMO en el contexto de una estrategia de detección de casos en lugar de para el cribado poblacional. Las características de rendimiento de la evaluación pueden, sin embargo, ser mejoradas por la consideración concurrente de factores de riesgo que operan independientemente de la DMO. De particular importancia es la edad, que contribuye al riesgo independientemente de la DMO.

Los factores de riesgo clínicos que se han identificado que proporcionan información sobre el riesgo de fractura independientemente de la edad y la DMO son:

- Índice de masa corporal bajo (IMC). Un IMC bajo es un factor de riesgo significativo para la fractura de cadera, pero el valor del IMC en la predicción de otras fracturas está muy disminuido cuando se ajusta a la DMO
- Un antecedente de una fractura previa en un sitio característico de la osteoporosis es un factor de riesgo importante para nuevas fracturas. El riesgo de fracturas se duplica aproximadamente en presencia de una fractura previa, incluyendo fracturas vertebrales morfométricas. El

aumento del riesgo es aún más marcado para una fractura vertebral después de una fractura anterior de la columna vertebral. Los riesgos son en parte independientes de DMO.

- Un historial de los padres de la fractura de cadera es un factor de riesgo significativo que es en gran medida independiente de la DMO.
- El tabaquismo es un factor de riesgo que depende en parte de la DMO.
- Los glucocorticoides son una causa importante de osteoporosis y fracturas. Sin embargo, el riesgo de fractura conferido por el uso de glucocorticoides no depende únicamente de la pérdida ósea y se han identificado riesgos independientes de la DMO.
- Alcohol. La relación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de fracturas es dependiente de la dosis. Cuando la ingesta de alcohol es en promedio de dos unidades o menos al día no hay aumento en el riesgo. De hecho, algunos estudios sugieren que este nivel de ingesta puede tener efectos beneficiosos sobre la DMO. Las ingesta de 3 o más unidades diarias están asociadas con un aumento dependiente de la dosis en el riesgo de fractura.
- Artritis reumatoide. Hay muchas causas secundarias de osteoporosis (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos endocrinos), pero en la mayoría de los casos es incierto hasta qué punto esto depende de una baja DMO u otros factores de riesgo como el uso de glucocorticoides. Por el contrario, la artritis reumatoide aumenta el riesgo de fracturas independientemente de la DMO y el uso de glucocorticoides.¹²⁰

La consideración de estos factores de riesgo mejora la sensibilidad de la prueba sin sacrificar la especificidad. Existen muchos factores de riesgo adicionales para la fractura que actúan únicamente reduciendo la DMO y otros que han sido menos bien validados o identifican un riesgo que puede no ser susceptible a tratamientos particulares. El riesgo de caídas es un ejemplo

apropiado en el que el riesgo de fractura es alto, pero el tratamiento con agentes que afectan el metabolismo óseo tiene un efecto incierto sobre el riesgo.¹²⁰

2.3.4. RECOMENDACIONES DE APLICACIÓN DE FRAX Y UMBRALES DE INTERVENCIÓN

En la actualidad no existe una política universalmente aceptada de screening para identificar a los pacientes con osteoporosis. Con el reconocimiento de que factores adicionales a la DMO pueden mejorar la predicción del riesgo de fractura, es posible que estrategias de screening se desarrollen en el futuro. En su ausencia, se recomienda una estrategia de detección de casos donde los pacientes son identificados debido a una fractura por fragilidad o por la presencia de factores de riesgo clínicos. El uso de factores de riesgo que agregan información sobre el riesgo de fracturas independientemente de la DMO mejora el valor predictivo de la evaluación. El riesgo de fractura debe ser evaluado en mujeres postmenopáusicas y hombres con factores de riesgo donde la evaluación influencia el manejo.¹²¹

Las mujeres con una fractura de fragilidad previa deben considerarse para el tratamiento sin necesidad de una evaluación adicional, aunque la medición de la DMO a veces puede ser apropiada, particularmente en las mujeres postmenopáusicas más jóvenes. En hombres con o sin fractura de fragilidad y en mujeres sin fractura previa de fragilidad, la estrategia de manejo debe basarse en la evaluación del riesgo a diez años de una fractura osteoporótica mayor (columna vertebral, cadera, antebrazo o húmero). En hombres y mujeres con un riesgo individual que está por debajo del umbral inferior no se indica tratamiento ni prueba de DMO. Los hombres y las mujeres con probabilidades por encima del umbral superior pueden ser considerados para el tratamiento. Los hombres y las mujeres con probabilidades entre el

umbral superior y el inferior deben referirse para las medidas de densidad mineral ósea y su probabilidad de fractura debe ser reevaluada.¹²²

Así fue como la Fundación Nacional de Osteoporosis americana (NOF por sus siglas en ingles National Osteoporosis Foundation) y la Guía del Grupo Nacional de Osteoporosis (NOGG por sus siglas en ingles National Osteoporosis Group Guideline) de la Universidad de Sheffield del Reino Unido mediante estudios epidemiológicos y de costo beneficio establecieron estrategias de manejo y determinaron umbrales de intervención para la osteoporosis basándose en los resultados del FRAX.

Con respecto a los puntos de corte que determinan alto riesgo de fractura osteoporótica a 10 años, la NOGG estableció umbrales de intervención de acuerdo a grupos etarios. De esta manera para individuos dentro del rango de edad de 40 a 60 años un FRAX de 2.5 es el punto de corte sobre el cual se aconseja medición de DMO por considerarse riesgo moderado de fractura, y un FRAX mayor a 6 es indicativo de tratamiento por considerarse elevado. Para las edades entre 61 y 69, con un FRAX de 5 o más se aconseja medir DMO y con uno de 15 iniciar tratamiento. Por ultimo para edades de 70 o más años, un FRAX de 7 o más es igual a medición de DMO y uno de 25 o más de tratamiento.¹²⁰

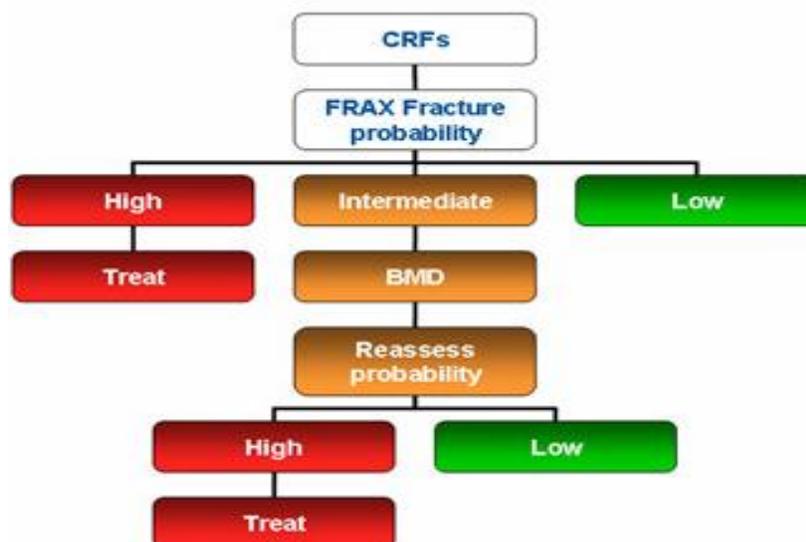


Imagen 1 Estrategia de manejo de osteoporosis según las guías NOGG

Tomado de: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/>

En el 2015 la NOF desarrolló una guía de diagnóstico clínico de osteoporosis, en el que señaló que un diagnóstico clínico de osteoporosis puede ser realizado en mujeres y hombres con elevado riesgo de fractura establecido por:

- T-score menor de -2,5 en columna o cadera determinado por DXA o
- Fractura de cadera con o sin DMO, o
- Fractura vertebral, de húmero proximal, pelvis o en algunos casos de antebrazo distal en el contexto de osteopenia por DXA o
- Un FRAX mayor o igual a 3 para fractura de cadera o un FRAX mayor o igual a 20 para fractura osteoporótica mayor. ¹²⁴

La NOF determinó como individuo de alto riesgo a aquel con un FRAX para fractura osteoporótica mayor >20, o >3 para cadera; riesgo moderado FRAX para fractura osteoporótica mayor entre 10 y 20 y riesgo bajo FRAX para fractura osteoporótica mayor menor a 10. ¹²⁵ Aconsejando tomar el riesgo

moderado como umbral de intervención para solicitar exámenes diagnósticos objetivos como la medición de DMO y riesgo alto iniciar tratamiento. ¹²⁶

CAPITULO 3: METODOLOGIA

3.1. TIPO DE INVESTIGACION Y PERIODO DE ESTUDIO

La presente investigación se trata de un estudio descriptivo, correlacional, de corte transversal. Los datos fueron tomados de pacientes del Centro de Reumatología y Rehabilitación (CERER) ubicado en la ciudad de Guayaquil, en un período de tiempo de Septiembre del 2016 a Marzo del 2017.

3.2. POBLACION DE ESTUDIO

Se estudiaron todos los pacientes que asistieron a CERER para la realización de una densitometría ósea en el período de Septiembre del 2016 a Marzo del 2017.

3.3. MUESTRA

Se consideró como muestra a todos los pacientes que asistieron a CERER para la realización de una densitometría ósea en el período de Septiembre del 2016 a Marzo del 2017 y estuvieron acorde a los criterios de inclusión y exclusión de la presente investigación.

3.4. CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes femeninos y masculinos que se realicen una medición de DMO en las instalaciones de CERER.
- Edad correspondiente al rango de 40 a 90 años.
- Aceptación de participación en el estudio.

3.5. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Imposibilidad de medir la DMO en cuello femoral independientemente de la causa.
- Incapacidad por parte del paciente para completar el formulario requerido.

3.6. METODO DE ESTUDIO Y DESCRIPCION DE INSTRUMENTOS

Se consideraron para el estudio, todos los pacientes masculinos y femeninos con edades entre 40 y 90 años que se realizaron un estudio de DMO en el Centro de Reumatología y Rehabilitación (CERER) de la ciudad de Guayaquil.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, tuvieron en primer lugar que firmar un consentimiento informado que reflejó su aceptación para participar del estudio. (Anexo A)

Posteriormente cada participante llenó un formulario (Anexo B) que permitió la recopilación de datos demográficos y factores necesarios para el cálculo del FRAX Ecuador:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Estatura
- Fractura previa
- Padres con fractura de cadera
- Fumador activo
- Toma de Glucocorticoides

- Artritis reumatoide
- Osteoporosis secundaria
- Consumo de alcohol

University of Sheffield [GB] | <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=43>

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: Ecuador Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

00017535
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 20

Imagen 2 Calculadora FRAX para población ecuatoriana

Tomado de <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=43>

Todos los pacientes tuvieron un estudio de densitometría mineral ósea (DMO) por DXA de por lo menos un cuello de fémur y columna lumbar. Se procedió a tomar los resultados de las densitometrías óseas de cada participante expresados en T-score, para determinar el diagnóstico de osteoporosis, osteopenia y DMO normal en base a los criterios de la OMS, se tomó el menor valor de las distintas localizaciones estudiadas (cuello de fémur, columna lumbar y antebrazo) para hacer el diagnóstico general:

- Normal: T score mayor de -1DS
- Osteopenia: T score entre -1 y -2.5 DS
- Osteoporosis: T score menor a -2.5 DS

Se calculó el riesgo absoluto de fractura osteoporótica mayor y de cadera de cada paciente, utilizando la calculadora FRAX Ecuador disponible online en la página oficial de la Universidad Sheffield: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=43>. En la calculadora se insertaron los datos recopilados anteriormente por el formulario del paciente y se realizaron dos cálculos, un primer cálculo sin el valor del T-score de cuello femoral y un segundo con el valor del T-score de cuello femoral para fines descriptivos del estudio.

Los resultados del FRAX se compararon con el diagnóstico otorgado por la densitometría ósea y se determinó si el riesgo obtenido se relacionó o no con el diagnóstico densitométrico de osteoporosis.

La estratificación del riesgo se basó en los criterios de las dos guías de manejo de osteoporosis más importantes a nivel internacional, la guía de la Fundación Nacional de Osteoporosis americana (NOF por sus siglas en inglés National Osteoporosis Foundation) y la Guía del Grupo Nacional de Osteoporosis de la Universidad de Sheffield, Reino Unido (NOGG por sus siglas en inglés National Osteoporosis Group Guide). Ambas escogidas por ser modelo de los estudios de manejo de osteoporosis de mayor relevancia internacionalmente. La NOF considera alto riesgo de fractura si existe un valor de FRAX de fractura de cadera ≥ 3 o de fractura mayor ≥ 20 , riesgo moderado a uno entre 10 y 19 y bajo riesgo < 10 . La NOGG divide al riesgo de acuerdo a grupos etarios, considerando riesgo moderado de fractura para edades entre 40 a 60 años un FRAX de $\geq 2,5$, para edades entre 60 y 69 años FRAX ≥ 5 y para ≥ 70 años, FRAX ≥ 7 . Ambas guías coinciden en realizar alguna intervención diagnóstica y considerar una terapéutica a partir del riesgo moderado, por lo que este fue tomado como punto de corte o umbral de intervención. Se aplicaron estos umbrales de FRAX en la población con y sin osteoporosis y se analizaron resultados.

Debido a razones que serán explicadas en los capítulos posteriores se decidió estimar un punto de corte nuevo para la para la población estudiada. Este nuevo umbral fue un FRAX de 0.8, por encima del cual se consideró riesgo moderado-alto y por debajo del mismo bajo riesgo. Los resultados de la aplicación del umbral de FRAX se contrastaron con la presencia de osteoporosis.

De esta manera se pudo concluir si el uso de FRAX en la atención primaria podría servir o no para predecir el diagnóstico de osteoporosis y orientar de una mejor manera la indicación de una DMO en la población estudiada.

3.7. EQUIPO

Determinación de la Densidad Mineral Ósea:

Se utilizó el equipo de medición de densidad mineral ósea por medio de absorciometría dual de rayos X (DXA) Hologic Discovery modelo QDR 4500 compatible con software para Windows XP versión 2.3.1.

3.8. ANALISIS DE VARIABLES

Tabla 1 Matriz de operalización de variables

MATRIZ DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES				
Variable	Definición	Unidad de medida	Tipo de variable	Escala de valoración
Edad	Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Años	Cuantitativa	Numérica

Sexo	Características anatómicas que diferencian entre masculino y femenino	Masculino, Femenino	Cualitativa	Femenino:1 Masculino: 0
Peso	Peso corporal total	Kilogramos (kg)	Cuantitativa	Numérica
Talla	Altura de un individuo	Centímetros (cm)	Cuantitativa	Numérica
Antecedente personal de fractura	Historia de una fractura por fragilidad anterior	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
Antecedente familiar de fractura	Presentar un familiar en primer grado con historia de fractura por fragilidad	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
Glucocorticoides	Consumo anterior o actual de glucocorticoides de manera crónica	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
Fumador activo	Fumar más de 10 cigarrillos en 1 semana	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
Alcoholismo	Consumo de 3 o más dosis estandarizadas de alcohol por día	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
Artritis reumatoide	Presencia de enfermedad autoinmune caracterizada por artritis simétrica y bilateral con compromiso sistémico	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0

T-score cuello femoral	Densidad mineral ósea de cuello femoral en referencia a la población adulta joven	Desviaciones estándar (DS)	Cuantitativa	Numérica
Osteoporosis	T-score menor a -2,5 DS	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
Osteopenia	T-score entre -1 y -2,5 DS	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0
DMO normal	T-score mayor a -1 DS	Si o No	Cualitativa	Si: 1 No: 0

Fuente: Claudia Aguirre Ramon

3.9. BASE Y ANALISIS DE DATOS

Se creó una base de datos en Excel con la información de los pacientes incluyendo todas las variables a estudiar. Los datos fueron a continuación ingresados y analizados en el programa estadístico SPSS V.22, con el que se calcularon medidas estadísticas descriptivas como frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, medidas de riesgo y correlaciones. Los resultados fueron expresados en tablas de contingencia para su mejor análisis. Se calculó comparación de medias con prueba T-student y asociación entre variables cualitativas con prueba Chi2. Se utilizó Intervalo de confianza de 95% y se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de $p \leq 0.05$.

3.10. ASPECTOS ETICOS

Los pacientes firmaron un consentimiento informado que indicaba su aceptación para participar del estudio. Se respetaron los datos de identificación del paciente en todo el proceso del estudio, utilizándose los datos únicamente necesarios para el desarrollo del mismo.

3.11. ASPECTOS LEGALES

En Ecuador, La Ley Orgánica de la Salud es la encargada de mediar mediante normativas, la correcta función del Sistema Nacional de Salud de Ecuador. La Constitución expresa en su artículo 361 que: *“El estado ejercerá la rectoría del sistema nacional de salud a través de la autoridad sanitaria nacional, y que esta será la responsable de formular las políticas nacionales, normar, controlar y regular todas las actividades relacionadas con la salud, así como, el funcionamiento de las entidades del sector”*, definiendo al Ministerio de Salud Pública como la autoridad encargada del sistema sanitario del país.

Actualmente el cuidado de la salud nacional se basa en el Modelo de Atención Integral de Salud que tiene como objetivo trabajar sobre la prevención y la promoción de la salud.

La Ley Orgánica de la Salud en el Capítulo 1 del Derecho a la Salud y su protección refleja que: Art. 1.- *La salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Es un derecho humano inalienable indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado; y, el resultado de un proceso colectivo de interacción donde Estado, sociedad, familia e individuos convergen para la construcción de ambientes, entornos y estilos de vida saludables*

La normativa actual refleja la importancia del cuidado de la salud en la población ecuatoriana, aspectos que se tomaron en consideración para la elaboración de esta investigación.

CAPITULO 4: INTERPRETACION DE RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. RESULTADOS

4.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS DE DMO.

Se estudiaron 250 pacientes con una edad media de 62,7 años. 87,2% (218) mujeres y 12,8% (32) hombres. La media de peso fue de 65,7kg; de talla 153,1cm; y de IMC 28,1 kg/m². (Tabla 1)

Todos los pacientes tuvieron una densitometría de cadera y de columna lumbar, solo 7 tuvieron densitometría adicional de antebrazo. El 14% (35) de la población tuvo densidad mineral ósea normal, 36,4% (91) osteopenia y 49,6% (124) osteoporosis según los resultados de las densitometrías óseas. (Tabla 2)

Tabla 2 Descripción poblacional: datos demográficos, antropométricos, diagnóstico y factores para cálculo de FRAX

DESCRIPCION POBLACIONAL	
DATOS DEMOGRAFICOS	
N	250
Mujeres	87,2% (218)
Hombres	12,8% (32)
Edad (media)	62,7 (40-93±11,8)
DATOS ANTROPOMETRICOS	
Peso kg (media)	65,7 (38,2-123,5±13)
Talla cm (media)	153,1 (135-176±7,2)
IMC kg/m² (media)	28,1 (15,9-54,8±5,1)

DIAGNOSTICO DENSITOMETRICO	
Normal	14% (35)
Osteopenia	36,4% (91)
Osteoporosis	49,6% (124)
FACTORES CONSIDERADOS PARA CALCULAR FRAX	
Padres con fractura	31,6% (79)
Antc. Personales de fractura	6% (15)
Tabaco	3,6% (9)
Alcohol	3,2 %(8)
Corticoides	4% (10)
Artritis Reumatoide	11,6% (29)

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se analizó el diagnóstico densitométrico de cada localización estudiada (cadera, columna lumbar y antebrazo) de manera individual y los resultados se observan en la Tabla 3:

Tabla 3 Diagnóstico densitométrico ajustado a localización

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
Cadera (n:250)	38,8% (97)	52% (130)	9,2% (23)
C. lumbar (n:250)	18% (45)	34% (85)	48% (120)
Antebrazo (n7)	42,9% (3/7)	57.1% (4/7)	-

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se evidenció que columna lumbar fue la localización que diagnosticó osteoporosis con más frecuencia, ya que el 48% (120) de la población tuvo diagnóstico de osteoporosis al analizar solo columna lumbar vs. el 9,2% (23) al analizar solamente cadera.

Se estudió además el diagnóstico densitométrico ajustado al sexo y los resultados se observa en la Tabla 4:

Tabla 4 Diagnóstico densitométrico ajustado al sexo.

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
Mujeres (n:218)	12,3% (27)	35,3% (77)	52,4% (114)
Hombres (n:32)	25% (8)	43,7% (14)	31,3% (10)

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se determinó que el porcentaje de mujeres que tuvo osteoporosis fue mayor al de hombres, 52,4% (114) vs 31,3% (10) respectivamente.

En cuanto a los factores considerados en la calculadora FRAX, el 31,6% (79) de la población tuvo padres con fractura osteoporótica, 6% (15) antecedente personal de fractura, 3,6% (9) eran fumadores activos, 3,2% (8) consumían alcohol, 4% (10) eran consumidores crónicos de corticoides y 11,6% (29) tenían artritis reumatoide. (Gráfico 1)

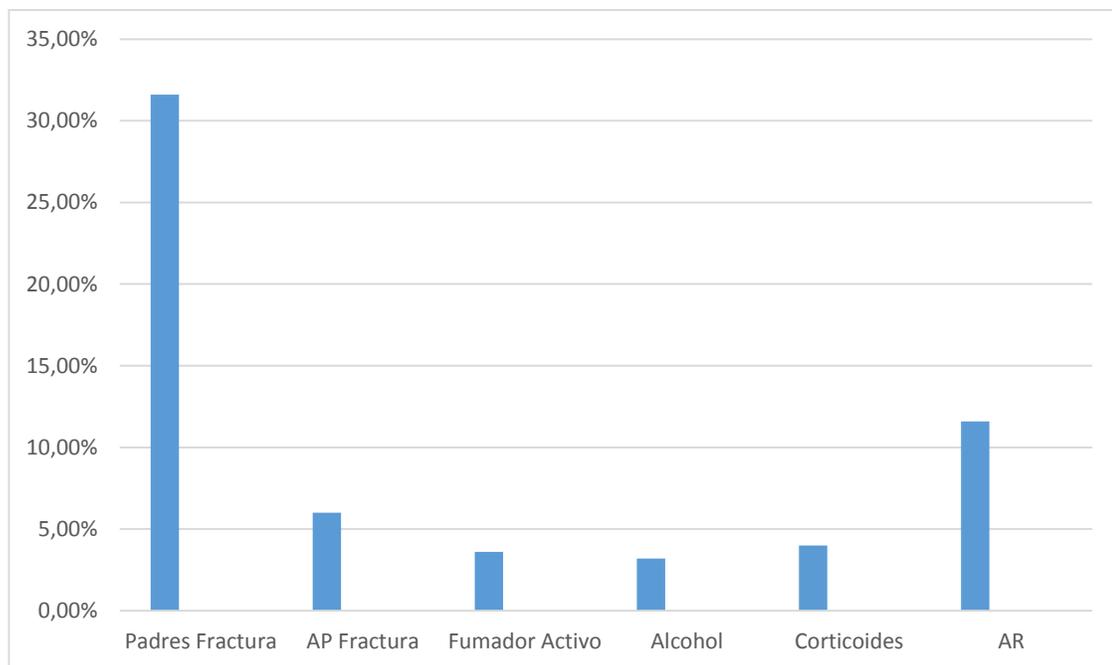


Gráfico 1 Factores utilizados en el cálculo de FRAX Ecuador

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

El factor más frecuente fue el de padres con antecedentes de fracturas, mientras que el menos frecuente el alcoholismo.

De los pacientes con antecedentes de padres con fractura (79), 3,7% (3) tuvo DMO normal, 31,6% (25) osteopenia y 64,5% (51) osteoporosis. En aquellos con antecedente personal de fractura (15), 6,6% (1) DMO normal y 93,4% (14) osteoporosis. De los pacientes con hábito tabáquico (9), 11,1% (1) tuvo osteopenia y 88,9% (8) osteoporosis. De los pacientes que consumían alcohol (8), 12,5% (1) DMO normal, 12,5%(1) osteopenia y 75% (6) osteoporosis. Aquellos con consumo crónico de corticoides (10), 10% (1) tuvo osteopenia y 90% (9) tuvo osteoporosis. Del grupo de pacientes con AR (29), 7% (2) tuvo DMO normal, 13,7% (4) osteopenia y 79.3% (23) osteoporosis. Los resultados se observan en el Gráfico 2:

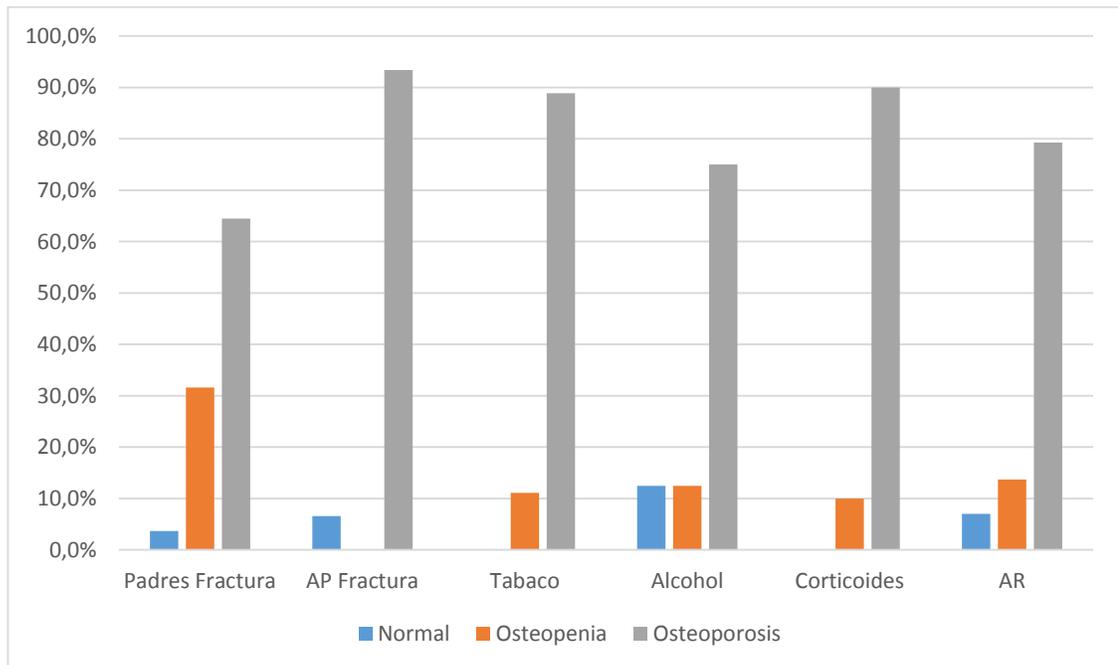


Gráfico 2 Factores utilizados en cálculo de FRAX Ecuador ajustados al diagnóstico densitométrico

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se pudo observar claramente que más del 60% de la población con algún factor de riesgo considerado para el cálculo del FRAX tuvo osteoporosis.

4.1.2. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre edad, peso, talla e IMC y osteoporosis. Los resultados de comparación de medias se reflejan en la Tabla 5:

Tabla 5 Comparación de medias de edad, peso, talla e IMC para presencia de osteoporosis.

	OSTEOPOROSIS		Diferencia de medias (IC95%)
	Si	No	
Edad años (media)	67,01 ±11,21	58,64 ±10,2	8,37 (5,61-11,13) p=0,000
Peso kg (media)	61,23 ±10,91	70,67 ±13,32	-9,42(-12,45- -6,38) p=0,000
Talla cm (media)	150,88 ±6,69	155,48 ±7,17	-4,60 (-6,32- -2,87) p=0,000
IMC kg/m2 (media)	26,93± 4,69	29,25 ±5,35	-2,32 (-3,47- -1,07) p=0,000

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Los pacientes con osteoporosis tuvieron medias más elevadas de edad y menores de peso, talla e IMC, asociaciones que resultaron ser significativas ($p < 0,05$).

De los factores que intervienen en el cálculo del FRAX, el antecedente familiar de fractura, antecedente personal de fractura, tabaquismo, consumo crónico de corticoides, artritis reumatoide y ser mujer se asociaron

significativamente a riesgo de padecer osteoporosis ($p < 0,05$) en la población. Los resultados se reflejan en la Tabla 6:

Tabla 6 Odds Ratio (OR) de los factores que intervienen en el FRAX para osteoporosis.

	OR	IC 95%	P
Padres con fractura	2,44	1,40-4,24	0,001
Ant. Personal fractura	15,90	2,05-122,94	0,000
Tabaco	8,62	1,06-69,98	0,016
Alcohol	3,15	0,62-15,93	0,144
Corticoides	9,78	1,22-78,41	0,009
Artritis Reumatoide	4,55	1,78-11,62	0,001
Mujer	2,41	1,09-5,33	0,026

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se pudo observar que los pacientes con antecedente personal de fractura tuvieron 16 veces más riesgo de presentar osteoporosis que aquellos sin el antecedente ($p = 0,000$), siendo este el factor de riesgo para osteoporosis más importante en la población investigada. Los resultados para consumo de alcohol no fueron concluyentes ($p = 0,144$) por lo que no puede ser considerado factor de riesgo para osteoporosis en la presente población.

4.1.3. FRAX ECUADOR Y COMPARACION CON DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS

Se calculó el FRAX Ecuador a todos los pacientes de la población y se determinó que la media de FRAX sin aplicar el valor de DMO para fractura osteoporótica mayor fue de 2,2 y para cadera de 0,9. En contraste con la media de FRAX luego de aplicar el valor de DMO para fractura osteoporótica mayor

que fue de 2,2 y para cadera de 0,8. No se encontraron diferencias significativas luego de la aplicación del valor de DMO. (Tabla 7)

Tabla 7 FRAX Ecuador antes y después de aplicar el valor de DMO

	FRAX fractura mayor	FRAX cadera
	Media \pm DE (min-max)	Media \pm DE (min-max)
Sin DMO	2,2 \pm 3,3 (0,2-29)	0,9 \pm 2,5 (0-25)
Con DMO	2,2 \pm 3,3 (0,4-33)	0,8 \pm 2,4(0-26)

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Al no encontrar diferencias significativas luego de aplicar el valor de la DMO, se continuó utilizando solo los valores de FRAX sin DMO para los fines del estudio.

Se decidió aplicar calculadoras FRAX de países latinoamericanos con similar epidemiología a la ecuatoriana (FRAX Colombia, Argentina, Brasil, USA Hispano) a la población de este estudio y comparar los resultados con los de FRAX Ecuador. Los resultados se ven reflejados en la Tabla 8:

Tabla 8 Comparación de FRAX Ecuador vs. FRAX Colombia, Argentina, Brasil, USA Hispano

	FRAX Ecuador	FRAX Colombia	FRAX Argentina	FRAX Brasil	FRAX USA Hispano
FRAX Fractura OP mayor	2,2	5,1	6,2	4,4	5,7
FRAX Fractura de cadera	0,9	1,8	2,3	2,0	1,9

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se demostró que la media de FRAX Ecuador fue inferior en dos veces o más en comparación con FRAX latinoamericanos aplicados a la misma población. Estos resultados sugieren que probablemente la calculadora FRAX Ecuador infraestime el riesgo de fractura para la población ecuatoriana.

Se calcularon además las medias de FRAX ajustadas al sexo y los resultados se observan en la Tabla 9:

Tabla 9 FRAX Ecuador ajustado a sexo

	MASCULINO (media)	FEMENINO (media)
FRAX Fractura Mayor	1,7	2,4
FRAX DMO Fractura Cadera	0,9	1,0

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se pudo apreciar que las mujeres tuvieron medias de FRAX mayores para fractura osteoporótica mayor y fractura de cadera vs. el grupo de hombres.

La media de FRAX para fractura mayor, en pacientes con diagnóstico de DMO normal fue 0,9, osteopenia 1,2 y osteoporosis 3,4. La media de FRAX para fractura de cadera, en pacientes con DMO normal fue 0,2, osteopenia 0,3 y osteoporosis 1,7. Se encontró asociación entre el valor del FRAX y la presencia de osteoporosis al comparar las medias. Los resultados se observan en la Tabla 10:

Tabla 10 Comparación de medias de FRAX para presencia de osteoporosis

	OSTEOPOROSIS		P

	Si	No	Diferencia de medias (IC95%)	
FRAX fractura mayor	3,46 ±4,28	1,10 ±1,01	2,35 (1,57-3,12)	0,000
FRAX fractura cadera	1,73 ±3,41	0,27 ±0,54	1,45(80,84-2,07)	0,000

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se demostró que los pacientes con osteoporosis tuvieron valores mayores de FRAX en comparación con las personas sin osteoporosis, asociación que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En cuanto a la media de FRAX para cada factor de riesgo se encontró que (Tabla 11):

Tabla 11 Medias de FRAX para cada factor implicado en el cálculo del FRAX

	FRAX Fractura mayor	FRAX Fractura cadera
Padre con fractura	p=0.002	p=0.003
Si	3	1,3
No	1,9	0,8
Ant. Personal Fractura	p=0.000	p=0.001
Si	6,4	3,1
No	2	0,9
Tabaco	p=0.023	p=0.031
Si	2,6	1
No	2,3	0,8
Alcohol	p=0.073	p=0.082
Si	2	0,6

No	2,3	1
Corticoides	p=0.004	p=0.006
Si	4,6	2,3
No	2,2	0,9
Artritis	p=0.007	p=0.009
Si	5	2,6
No	1,9	0,8

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

La presencia de cada factor se asoció a medias de FRAX mayores en comparación con aquellos sin la presencia del factor, lo cual resultó estadísticamente significativo para cada factor de riesgo ($p < 0,05$), excepto para consumo de alcohol en el que esta asociación no fue posible.

4.1.4. UMBRALES DE INTERVENCION PARA FRAX ECUADOR

4.1.4.1. UMBRALES AMERICANOS DE LA NOF

De acuerdo a las guías americanas de la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF por sus siglas en ingles de National Osteoporosis Foundation), se considera riesgo bajo de fractura osteoporótica mayor a un FRAX menor a 10, riesgo moderado a un FRAX 10 a 19 y riesgo alto a un FRAX igual o mayor a 20, y alto riesgo de fractura de cadera a un FRAX mayor a 3, independientemente de si se aplica o no el valor de DMO. De acuerdo a estos umbrales, se aconseja dar de alta a pacientes con riesgo bajo, realizar un estudio densitométrico a aquellos con riesgo moderado (en el caso de que se haya calculado el FRAX sin el valor de la DMO) y tratar a aquellos con riesgo alto. Tomando en cuenta los lineamientos de la guía americana de osteoporosis, se comparó el resultado de FRAX Ecuador sin aplicación del valor de DMO con el diagnostico densitométrico y se evidenció que:

- 96,8% (242) de la población tuvo riesgo bajo de fractura (FRAX menor a 10), de estos, 14,5% (35) tuvo una densitometría normal, 37,6% (91) osteopenia y 47,9% (116) osteoporosis.
- 2.4% (6) de la población tuvo riesgo moderado de fractura (FRAX entre 10 a 19), de estos el 100% (6) tuvo osteoporosis según el estudio densitometría.
- 0,8% (2) de la población tuvo riesgo alto de fractura (FRAX mayor o igual a 20), de estos el 100% (2) tuvo osteoporosis según el estudio densitométrico.

Se tomó como punto de corte un FRAX para fractura mayor de 10, (siendo FRAX10+ un valor mayor o igual a 10, y FRAX10- uno menor a 10) puesto que representa el umbral de intervención de solicitud de densitometría y se procedió a analizar los datos. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 12:

Tabla 12 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX10

	OSTEOPOROSIS	NO OSTEOPOROSIS	Total
FRAX10+	8	0	8
FRAX10-	116	126	242
Total	124	126	250

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se evidenció que todos los pacientes FRAX10+ (8) tuvieron osteoporosis (Valor Predictivo Positivo del 100%), este valor representa solo el 6,5% de todas las osteoporosis (124) (Sensibilidad de 6.5%). Por otro lado, todos los pacientes sin osteoporosis (126) fueron FRAX10- (Especificad del 100%), este valor representa solo el 52,1% de todos los FRAX10- (242) (Valor Predictivo Negativo del 52,1%).

Es decir, todos los pacientes que alcanzaron el umbral de intervención FRAX10+ tuvieron osteoporosis, pero no llegar al umbral no descartó la presencia de la enfermedad, puesto que 116 pacientes que representan el 47,9% del total de los casos de osteoporosis (124) no llegaron al umbral. La baja sensibilidad del umbral FRAX10 (6,5%) imposibilita su uso para la población en estudio, porque la mayoría de los pacientes con osteoporosis quedaría sin diagnosticar.

4.1.4.2. UMBRALES REINO UNIDO DE LA NOGG

Por otro lado, la Guía Nacional del Grupo de Osteoporosis (NOGG por sus siglas en inglés National Osteoporosis Group Guide) del Reino Unido, propuesta por la Universidad de Sheffield, donde se originó el FRAX, propuso umbrales de intervención de acuerdo grupos etarios, así mismo dividió el riesgo en bajo, moderado y alto y aconseja realizar DMO a partir del riesgo moderado. La guía NOGG considera un FRAX de moderado riesgo para fractura osteoporótica mayor, aquel igual o mayor a 2.5 para pacientes entre 40 a 60 años, mayor o igual a 5 para aquellos entre 60 y 69 años y de 7 para aquellos mayores de 70 años. Definiendo un FRAX de 7 o más como el umbral para la población general de acuerdo a estudios de costo beneficio. De acuerdo a los lineamientos del NOGG, se comparó el FRAX sin DMO de fractura osteoporótica mayor con el resultado del estudio de DMO y se obtuvo que:

Grupo etario: 40 -60 años

106 pacientes tuvieron edades entre 40 a 60 años, de estos: 19,8%(21) DMO normal, 49%(52) osteopenia y 31,2%(33) osteoporosis.

1,8%(2) tuvo FRAX2,5+, de estos, el 100% (2) tuvo osteoporosis a la DMO. El 57,6% (104) de la población restante no alcanzó el umbral de intervención, de estos 20,2% (21) tuvo una DMO normal, 50% (52) osteopenia y 29,8% (31) osteoporosis. Los resultados se ven expresados en la Tabla 13:

Tabla 13 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX2,5

	OSTEOPOROSIS	NO OSTEOPOROSIS	Total
FRAX2,5+	2	0	2
FRAX2,5-	31	73	104
Total	33	73	106

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se evidenció que todos los pacientes FRAX2,5+ (2) tuvieron osteoporosis (Valor Predictivo Positivo del 100%), este valor representa solo el 6% de todos los casos de osteoporosis (33) (Sensibilidad de 6%). Por otro lado, todos los pacientes sin osteoporosis (73) fueron FRAX10- (Especificidad del 100%), este valor representa el 70,1% de todos los FRAX10- (104) (Valor Predictivo Negativo del 70,1%).

Todos los pacientes que alcanzaron el umbral de intervención FRAX2,5+ tuvieron osteoporosis, pero no llegar al umbral no descartó la presencia de la enfermedad, puesto que 31 pacientes que representan el 93,9% del total de los casos de osteoporosis (33) fueron FRAX2,5-. La baja sensibilidad del umbral FRAX2,5 imposibilita su uso para la población en estudio, porque la mayoría de los pacientes con osteoporosis quedaría sin diagnosticar.

Grupo etario: 60 -69 años

66 pacientes tuvieron edades entre 60 y 69 años, de estos: 9,1%(6) DMO normal, 31,8%(21) osteopenia y 59,1%(39) osteoporosis.

Ninguno llego al umbral de intervención (FRAX mayor o igual a 5).

Grupo etario: 70 o más años

78 pacientes tuvieron edades de 70 años o más, de estos: 10,2%(8) DMO normal, 23%(18) osteopenia y 66.8%(52) osteoporosis.

23% (18) tuvo un FRAX mayor igual a 7 correspondiente a su umbral de intervención, de ellos ninguno tuvo una DMO normal, 5,6% (1) osteopenia y 94,4%(17) osteoporosis. El 77% (60) restante no alcanzó el valor umbral, de ellos 13,3% (8) tuvieron DMO normal, 28,3% (17) osteopenia y 58,3%(35) osteoporosis. Se analizan los resultados a continuación en la Tabla 14:

Tabla 14 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX7

	OSTEOPOROSIS	NO OSTEOPOROSIS	Total
FRAX7+	17	1	18
FRAX7-	35	25	60
Total	52	26	78

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se evidenció que 17 pacientes que corresponden al 94,4% de todos los FRAX7+ (18) tuvieron osteoporosis (Valor Predictivo Positivo del 94,4%), este valor representa solo el 32,6% de todas las osteoporosis (52) (Sensibilidad de 32,6%). Por otro lado 25 pacientes que corresponden al 96,1% de todos los casos sin osteoporosis (26) fueron FRAX7- (Especificad del 96,1%), este valor

representa solo el 42% de todos los FRAX7- (60) (Valor Predictivo Negativo del 42%).

La mayoría de pacientes que alcanzaron el umbral de intervención FRAX7+ tuvieron osteoporosis, pero no llegar al umbral no descartó su presencia, puesto que 35 pacientes que representan el 67,3% del total de casos de osteoporosis (52) fue FRAX7-. La baja sensibilidad del umbral FRAX7 imposibilita su uso para esta población, porque la mayoría de pacientes con osteoporosis quedaría sin diagnosticar.

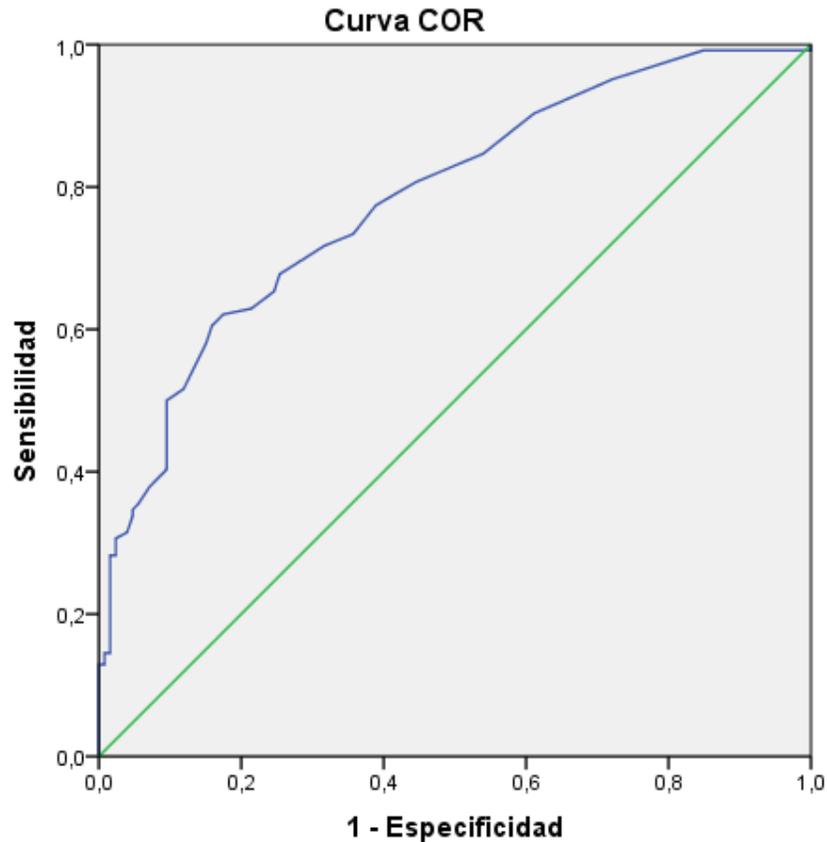
En cualquiera de los rangos etarios, más del 94% de los pacientes que alcanzaron el umbral de intervención tuvieron osteoporosis, sin embargo no llegar al umbral de intervención no descartó la presencia de la misma, puesto que desde 67 al 93% del total de casos de osteoporosis no fueron captados por el umbral.

4.1.4.3. UMBRALES AJUSTADOS A LA POBLACION EN ESTUDIO

Considerando que los umbrales estipulados por las guías internacionales tienen sensibilidad muy pobre para captar osteoporosis en la presente población, explicado probablemente por el hecho de que no corresponden a la epidemiología de Ecuador, ni a estudios costo beneficio ecuatorianos; y conociendo que el riesgo de fractura mayor osteoporótica y de cadera de las poblaciones internacionales de referencia son mucho más elevadas, se decidió estimar un umbral de intervención en relación a los datos del presente estudio.

Para esto se realizó una curva ROC con el fin de obtener un punto de corte para FRAX Ecuador de acuerdo al mejor balance entre sensibilidad y

especificidad de los datos y se analizó el área bajo la curva. Los resultados fueron los siguientes:



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfico 3 Curva ROC para punto de corte de FRAX Ecuador.

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Área bajo la curva: área 0,8

El punto de corte obtenido que reflejó el mejor balance entre sensibilidad y especificidad de los valores de FRAX Ecuador para fractura mayor de acuerdo a la presencia de osteoporosis fue 0,8. Se aplicó el punto de corte de FRAX para fractura mayor de 0.8 a la población en estudio y los resultados fueron se ven expresados en la Tabla 15:

Tabla 15 Tabla de contingencia 2x2 para FRAX0,8

	OSTEOPOROSIS	NO OSTEOPOROSIS	Total
FRAX0.8+	105	68	173
FRAX0.8-	19	58	77
Total	124	126	250

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se evidenció que 105 pacientes que corresponden al 61% de todos los casos FRAX0,8+(173) tuvieron osteoporosis (Valor Predictivo Positivo del 61%), este valor representa el 85% del total de personas con osteoporosis (124) (Sensibilidad de 85%). Por otro lado, 58 pacientes que corresponden al 46% de todos los casos sin osteoporosis (126) fueron FRAX0,8- (Especificidad del 46%), este valor representa el 75% de los pacientes FRAX0,8- (77) (Valor Predictivo Negativo del 75%). El nuevo umbral tuvo mejor sensibilidad, logrando captar la mayoría de pacientes con osteoporosis, mejorando su capacidad de screening.

4.2. DISCUSION

El presente estudio pretende evaluar el cálculo del FRAX en el contexto de la población ecuatoriana como predictor de osteoporosis. Estudios internacionales demuestran que el FRAX tiene una buena precisión diagnóstica para identificar pacientes con baja densidad mineral ósea y que puede ser utilizado con propósitos de screening, así un FRAX que indique un alto riesgo de fractura permitirá orientar la toma de decisión en cuanto a solicitud de densitometría ósea y tratamiento.¹²⁷

La calculadora FRAX para población ecuatoriana (FRAX Ecuador) fue validada en el 2014, en un estudio que analizó una población de 152 pacientes

con una media de edad de 67,3 años, media de peso de 66,77 kg y de talla de 148,53 cm¹²⁸, resultados similares a los del presente estudio.

En cuanto a factores de riesgo el estudio de validación del FRAX Ecuador presentó que 12,5% de la población tuvo fractura previa, 21,7% antecedentes de padres con fractura de cadera, 24,3% fueron fumadores activos, 13,2% fueron consumidores de corticoides, 3,3% tuvieron artritis reumatoide, y 2% fueron consumidores de alcohol.¹²⁸ En contraste con los resultados del presente estudio en los el porcentaje de fractura previa, fumadores activos y consumo de corticoides fue menor, mientras que el porcentaje de antecedentes de padres con fractura, consumo de alcohol y presencia de artritis reumatoide mayor. (Tabla 16)

A diferencia de esta investigación, en el estudio de validación del FRAX Ecuador del 2014, el 100% de la población tuvo diagnóstico de osteoporosis vs. el 49,6% en la población de este estudio. El estudio de validación de FRAX consideró FRAX positivo a un FRAX de fractura mayor, igual o mayor a 10. De acuerdo a esto, 72,6% (109) fueron FRAX positivo y teniendo toda su población diagnóstico de osteoporosis, este umbral captó el 72,6% de las osteoporosis.¹²⁸ En comparación con los resultados obtenidos en este estudio al usar el umbral FRAX10 que arrojó una sensibilidad del 6,5%, resultado claramente inferior al del estudio de validación. (Tabla 16)

Tabla 16 Comparación FRAX de estudio de validación de FRAX Ecuador vs estudio actual

	Estudio de Validación	Estudio Actual
N	150	250
Mujeres	100%	87,2%
Hombres	-	12,8%
Edad media	67,3	62,7

Peso	66,7	65,7
Talla	148,3	153,1
DMO normal	-	14%
Osteopenia	-	36,4%
Osteoporosis	100%	49,6%
Padres con fractura	12,5%	31,6%
Antc. Personal de fractura	21,7%	6%
Tabaco	24,3%	3,6%
Alcohol	2%%	3,2
Corticoide	13,2%	4%
AR	3,3%	11,6%
FRAX10 positivo	72,6%	3,2%
FRAX10 negativo	27,4%	96,8%

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

En un estudio mexicano realizado por Carraza-Lira y colaboradores se obtuvo que la media de FRAX para fractura osteoporótica mayor sin DMO fue de 2,4 (1-12) y para cadera sin DMO 0,3(0,5-2). Mientras que FRAX para fractura mayor con DMO 2,3 (1,2-11) y cadera con DMO 0,2 (0,3-6).¹²⁹ Resultados similares a los del presente estudio. (Tabla 17)

Tabla 17 Comparación FRAX Ecuador vs FRAX México

		México		Ecuador	
		Fractura OP mayor	Fractura cadera	Fractura OP mayor	Fractura cadera
FRAX	sin	2,4	0,3	2,2	0,9
DMO					
FRAX	con	2,3	0,2	2,2	0,8
DMO					

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Al igual que en esta investigación, el estudio mexicano no encontró diferencias entre las mediciones con y sin uso de DMO, lo que apoya el hecho de usar el score sin DMO para decidir intervención; sin embargo hay que tomar en cuenta que el FRAX solo reconoce DMO de cadera por lo que podría subestimar el riesgo de fractura en otros sitios.¹²⁹ Investigaciones conducidas en Estados Unidos y Turquía también han reportado resultados comparables para el cálculo del FRAX con y sin DMO.^{130,131}

El último reporte de FRAX publicado por el National Health Statistics Reports de Estados Unidos, estudió una población de 3127 pacientes, con una media de edad de 57,2 años e IMC 28,8kg/m²; 17,7% fumadores, 18,6% consumidores de alcohol, 4,6% artritis reumatoide, 9,3% antecedente de padre de fractura, 3,3% consumidores de corticoides y 34,7% antecedente personal de fractura. La media de FRAX para fractura de cadera fue de 1,43, y para fractura mayor osteoporótica 7,45. De acuerdo al sexo, el grupo de mujeres tuvo FRAX para fractura osteoporótica mayor de 9,2 y para cadera de 1,8; el grupo de hombres FRAX para fractura mayor de 5,57 y para cadera de 1,01. Este reporte tomó en consideración los umbrales de intervención de la NOF (FRAX para fractura mayor de 20 y para cadera 3). De acuerdo a esto 18,9% de los pacientes tuvo FRAX de cadera mayor a o igual a 3 y 8,3% tuvo FRAX mayor a o igual a 20 para fractura osteoporótica mayor. Y determinaron que entre el 95 al 97% de pacientes con elevada probabilidad de cualquiera de las dos fracturas presentaba pobre estado de cuello femoral. Entre los adultos de alto riesgo de fractura de cadera, 30% tuvo osteoporosis de cuello de fémur y 67% baja masa ósea. Entre los adultos con alto riesgo de fractura mayor 42% tuvieron osteoporosis en cuello de fémur y 53% baja masa ósea.¹³² Estos resultados son comparados con los obtenidos en este estudio en las Tabla 18 y 19.

Tabla 18 Comparación de National Health Statistics Reports vs FRAX Ecuador

VARIABLES	NATIONAL HEALTH STATISTICS REPORTS USA (n 3127)	FRAX ECUADOR (n 250)
Sexo (%)	100M	87,2M y 12,8H
Edad (media)	57,2	62,7
IMC (media)	28,8	28,1
At. Padre con fractura (%)	9,3	31,6
At. Personal fractura (%)	34,7	6
Tabaco (%)	17,7	3,6
Alcohol (%)	18,6	3,2
Corticoides (%)	3,3	4
AR (%)	4,6	11,6
FRAX fractura mayor (media)	7,45	2,2
FRAX fractura cadera (media)	1,43	0,8
FRAX fractura mayor en mujeres (media)	9,2	2,3
FRAX fractura cadera mujeres (media)	1,8	0,9
FRAX fractura mayor hombres (media)	5,5	1,5
FRAX fractura cadera hombres (media)	1,0	0,5

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se evidenció que las medias de FRAX Ecuador son de 2 a 3 veces menores que las del National Statistics Report USA.

Tabla 19 Comparación de pacientes de alto riesgo (FRAX20 y FRAX3) de National Health Reports vs FRAX Ecuador

	Report	Ecuador
N	3127	250

FRAX20 (Fractura mayor)	8,3%	Osteoporosis en cuello de fémur	42%	0,8%	OP cuello de fémur	100%
		Baja masa en cuello de fémur	53%		Baja masa cuello fémur	
FRAX3 (Fractura cadera)	18,9%	Osteoporosis cuello de fémur	30%	9,6%	OP cuello de fémur	41,7%
		Baja masa en cuello de fémur	67%		Baja masa cuello de fémur	54,2%

Fuente: Elaborado por Claudia Aguirre Ramón

Se vió reflejado que el porcentaje de pacientes en alto riesgo de cualquiera de las dos fracturas fue significativamente menor en este estudio en comparación con el de USA. Sin embargo en ambos estudios un FRAX de alto riesgo coincidió con pobre estado femoral en más del 95% de los casos.

El estudio conducido por Leslie y colaboradores determinó que la mayoría de los individuos designados como alto riesgo de fractura osteoporótica mayor con un FRAX mayor o igual a 20, tuvieron un t-score en rango osteoporótica en alguna localización estudiada por densitometría (83% usando FRAX USA y 85% usando FRAX Canadá). Y que la mayoría de los individuos designados como alto riesgo de fractura de cadera con un FRAX mayor o igual a 3 tuvieron un t-score en rango osteoporótica en alguna localización. Hubieron pocos individuos, <1%, que entraban en el rango de alto riesgo de fractura mayor o cadera y tenían t scores normales en todas las localizaciones. Ellos concluyeron que una designación de alto riesgo de fractura se asocia usualmente con una densitometría con diagnóstico de osteoporosis.¹³³ Lo mismo que se puede concluir a partir de los resultados de

esta investigación, puesto que todos los pacientes con FRAX20 y 91,7% de aquellos con FRAX3 tuvieron osteoporosis en alguna localización.

Otro estudio similar concluyó que el FRAX sin usar el valor de DMO permite estratificar pacientes en términos de futuro riesgo de fractura y podría potencialmente ser suficiente para la toma de decisiones de intervención.¹³⁴ Sadiq y colaboradores propusieron a partir de sus resultados, que en caso de no tener accesibilidad a una medición de DMO, el FRAX podría usarse para evaluar densidad mineral, una aproximación muy beneficiosa para países con sistemas de salud de difícil acceso y concluyeron que el uso del FRAX sin DMO podría ayudar a disminuir el uso innecesario de DXA.¹³⁵

Un estudio realizado en Irlanda determinó que en mujeres de 50 años de edad con diagnóstico de osteoporosis según el T-score, la probabilidad de fractura fue aproximadamente 2 veces mayor en comparación con mujeres de la misma edad con diagnóstico de normalidad.¹³⁶ Al revisar los datos del presente estudio, resultados similares fueron encontrados puesto que el grupo de pacientes con diagnóstico de osteoporosis tuvo un riesgo de fractura de dos o más veces mayor en contraste con el grupo diagnosticado como normalidad.

Estudios demuestran que la probabilidad a 10 años de fractura mayor y cadera esta incrementada en pacientes con algún factor de riesgo clínico, baja IMC, género femenino, mayor edad y T-score en rango osteoporótico¹³⁷, resultados que fueron demostrados de igual manera en este estudio.

En cuanto a puntos de corte, se llegó a un consenso que propuso que si la población tenía una probabilidad a 10 años de riesgo de fractura osteoporótica mayor ≥ 20 o de cadera ≥ 3 podría hacerse el diagnóstico de osteoporosis, considerando un riesgo de ≥ 10 para fractura mayor como

moderado, a partir del cual estarían justificadas las intervenciones diagnósticas. Estos puntos de corte reflejan umbrales de intervención para diagnóstico y tratamiento de Estados Unidos descritos en las guías NOF, basados en criterios costo beneficio de fractura osteoporótica para el manejo de la misma y fueron tomados como bases lógicas para aproximar el diagnóstico de osteoporosis. A partir de esto se aconseja que mujeres y hombres dentro los rangos etarios que evalúa el FRAX (40 a 90 años) podrían aproximarse al diagnóstico de osteoporosis si se demuestra que el individuo se encuentra en riesgo elevado de fractura osteoporótica futura.¹³⁸ De igual manera las guías NOGG de la Universidad de Sheffield del Reino Unido estipulan puntos de corte de acuerdo a grupos etarios, determinando que para pacientes entre 40 y 60 años un riesgo de 2.5, para edades entre 60 y 69 un riesgo de 5 y mayores de 70 riesgo de 7 como riesgo moderado a partir del cual una intervención diagnóstica como la densitometría sería necesaria.

Al aplicar estos umbrales a la población de este estudio, tanto los de la NOF como los de la NOGG, un riesgo moderado predijo muy pocos casos del total de osteoporosis de la población, quedando cerca de la mitad de los diagnósticos de osteoporosis dentro del rango de bajo riesgo; a pesar de que todos los pacientes dentro del grupo de riesgo tuvieran la enfermedad.

Esto podría deberse a que los umbrales usados corresponden a la epidemiología y estudios de países desarrollados que poseen un nivel de investigación superior y que podrían no ser los adecuados o muy elevados para la población ecuatoriana.

Por otro lado este estudio se enfrenta al hecho de que el FRAX Ecuador para esta población, reflejó un riesgo de fractura mayor y de cadera varias veces inferior en comparación con las referencias de Estados Unidos y Reino Unido. Al aplicar el FRAX de otros países latinoamericanos a la de la población

ecuatoriana, como el FRAX Colombia o Argentina y otros como FRAX Brasil y FRAX USA Hispano a la misma población, la media de FRAX resultante fue de 2 veces o más, superior en comparación a la obtenida con FRAX Ecuador.

Esto puede tener varias explicaciones, entre estas, que el diseño del FRAX Ecuador, se encuentre infra estimando el riesgo de fractura, lo que podría traducirse a la falta de estudios epidemiológicos de fracturas osteoporóticas de gran escala en el país o presencia de estudios que no reflejan la realidad acerca de la osteoporosis en los ecuatorianos.

Finalmente se decidió realizar un umbral acorde a los datos estadísticos de la población de este estudio. Se tomó el punto de corte de 0,8, como umbral para solicitar densitometría, infiriendo que este predeciría la mayoría de los diagnósticos de osteoporosis de la población. Los resultados fueron favorables, puesto que el umbral de FRAX0,8 arrojó una sensibilidad del 85%. Reflejando de esta manera que el cálculo de riesgo de fractura osteoporótica a 10 años mediante el FRAX Ecuador permitiría facilitar la solicitud de un estudio densitométrico con una mejor aproximación siempre y cuando el umbral de intervención sea el adecuado para la población ecuatoriana. Contribuyendo de esta manera, a reducir la tasa de estudios diagnósticos innecesarios y costosos, y evitar exponer a los pacientes a radiación de forma no justificada.

CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Alrededor de la mitad de la población tuvo osteoporosis. La columna lumbar fue la localización que más diagnosticó osteoporosis. Las mujeres tuvieron mayor porcentaje de osteoporosis que los hombres. El factor que se presentó con más frecuencia fue el de padres con antecedentes de fracturas. Más de la mitad de la población con algún factor de riesgo tuvo osteoporosis.

Los pacientes con más edad, menos peso, talla e IMC se asociaron significativamente a presencia de osteoporosis. El antecedente familiar de fractura, antecedente personal de fractura, tabaquismo, consumo crónico de corticoides, artritis reumatoide y ser mujer se asociaron significativamente a riesgo para osteoporosis en esta población, no se pudo concluir esto acerca del consumo de alcohol. El factor de riesgo para osteoporosis más relevante fue el de pacientes con antecedentes personales de fractura.

La media de FRAX para fractura osteoporótica mayor sin aplicar el valor de DMO fue de 2,2 y para fractura de cadera de 0,9. No se encontraron diferencias significativas luego de aplicar el valor de DMO. La media de FRAX Ecuador para la presente población fue considerablemente inferior al promedio de los modelos internacionales. Las mujeres tuvieron medias de FRAX más elevadas que los hombres. Se encontró asociación significativa entre valores elevados de FRAX y la presencia de osteoporosis. Todos los factores de riesgo se asociaron significativamente a valores elevados de FRAX, no se pudo concluir esto acerca del consumo de alcohol.

Los umbrales FRAX10, FRAX2,5 y FRAX7 para las poblaciones respectivas, tuvieron sensibilidades muy bajas para captar osteoporosis en la población. El punto de corte FRAX0,8 presentó una mejor sensibilidad que los umbrales anteriores. Si se hubiera utilizado el umbral de FRAX0,8 para orientar la solicitud de DMO 58 estudios innecesarios no se hubieran realizado.

El FRAX Ecuador es útil para la predicción de osteoporosis siempre y cuando se manejen umbrales acorde a la población, permitiendo la aproximación al diagnóstico y evitando la solicitud de estudios innecesarios.

5.2. RECOMENDACIONES

Se recomienda fomentar la creación de campañas de prevención contra factores de riesgo de osteoporosis modificables como bajo peso y tabaquismo.

De acuerdo a los resultados de este estudio, se recomienda la revisión del modelo FRAX Ecuador en base a estudios epidemiológicos de fracturas por osteoporosis que reflejen la realidad de la población ecuatoriana.

Se recomienda también realizar estudios que permitan la creación de umbrales de intervención diagnósticos y terapéuticos aplicables al FRAX de la población ecuatoriana, puesto que los umbrales propuestos por los modelos internacionales demuestran ser muy elevados para esta población disminuyendo la sensibilidad del punto de corte.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute of Health NIH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
2. National Institute of Health NIH. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17(1): 1–45.
3. Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición, Importancia, Fisiopatología y Clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(5):3-7.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis.WHO. Technical report series.1994.
5. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group.2007.
6. Bonjour JP, Rizzoli R. Bone acquisition in adolescence. *Osteoporosis Academic Press.* 1996:465–476.
7. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis, Definicion y Epidemiologia. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2(3):5-7.
8. Salica D, Buceta A, Palacios S, Sánchez A, et al. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Arg Osteol* 2010; 9: 4-44.
9. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at primary health-care level. Technical Report. United Kingdom: University of Sheffield. 2007.
10. Kanis JA. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int.* 1997;7(1):1-6.
11. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(11):897-902.

12. World Health Organization. *The world health report 2004: changing history*. 2004.
13. Kanis JA, Leslie WD. Activity of FRAX in daily practice. *Ost Int*. 2014;34:165-176
14. Clark P, Zamudio F, Pereira R, Zanchetta J, Castillo J. Osteoporosis en América Latina: revisión de panel de expertos. *Medwave* 2013;13(8):5791.
15. Zanchetta J, MacDonald S. The Latin America regional audit. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. International Osteoporosis Foundation. 2012.
16. Spivacow FR, Sánchez A. Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch Osteoporos* 2010; 5: 1-6.
17. Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Arch Osteoporos*. 2010;5:9-17.
18. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12):2025-30.
19. Komatsu RS, Ramos LR, Szejnfeld VL. Incidence of proximal femur fractures in Marília, Brazil. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(5):362-7.
20. Carmona F. Osteoporosis en Santa Fe de Bogotá. Santa Fe de Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Salud. 1999.
21. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20(2):275-82
22. INEC. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento SABE 2009.2009.
23. Orces C. Epidemiology of hip fractures in Ecuador. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(5):438-42.

24. 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.
25. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling, the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994; 55:273-86.
26. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19:219-33.
27. González J, Olmos JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(2):5-17.
28. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58:187-91.
29. Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CY. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporos Int.* 1992 ;2:128-34.
30. Kanis JA. *Osteoporosis.* Blackwell Science, Oxford 1996.
31. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral. **CONSENSO IBEROAMERICANO DE OSTEOPOROSIS.** 2009.
32. Ortega RM, Requejo AM, Encinas Sotillos A. Implication of calcium deficiency in the progress of periodontal diseases and osteoporosis. *Nutr Hosp.* 1998; 13(6):316-9.
33. Yamamoto M, Izumi Y. Tooth loss and osteoporosis. *Clin Calcium.* 2002; 12(7):987-91.
34. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol.* 2005; 76(11):2125-32.
35. Verheij JG, Geraets WG, Van der Stelt PF. Prediction of osteoporosis with dental radiographs and age. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009; 38(7):431-7.

36. Pillay I, Lyons D, German MJ. The use of fingernails as a means of assessing bone health: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005; 14(4):339-44.
37. Black DM, Palermo L, Nevitt MC. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 1995; 10:890- 902.
38. GEIOS. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Guía de Práctica Clínica Osteoporosis*. 2010.
39. Tarantino U, Cannata G, Lecce D, Celi M, Cerocchi I, Iundusi R. Incidence of fragility fractures. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(4):7-11.
40. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M y el grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Interna *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2:9-13.
41. Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int* 2001; 12:136-9.
42. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int*. 2000; 11:265-70.
43. Genant HK. Non invasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996; 11:707–730.
44. Blake GM. Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003; 18:1955–1963.
45. Mazess R. Performance evaluation of a dual energy X-ray bone densitometer. *Calcified Tissue International*. 1998; 44:228–232.
46. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal*. 1996; 312:1254–1259.

47. Kanis JA. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 1997; 7:390–406.
48. Genant HK. Qualitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Annals of Internal Medicine*. 1982; 97:699–705.
49. Lang T. Non-invasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone*. 1998; 2(5):149–153.
50. Hakulinen MA. Dual energy X-ray laser measurement of calcaneal bone mineral density. *Physics in Medicine and Biology*. 2003; 48:1741–1752.
51. Kullenberg R, Falch JA. Prevalence of osteoporosis using bone mineral measurements at the calcaneus by dual X-ray and laser (DXL). *Osteoporosis International*. 2003; 14:823–827.
52. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral. CONSENSO IBEROAMERICANO DE OSTEOPOROSIS. 2012.
53. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2012; 9(8):1137– 1141.
54. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 2005; 20(5):886–892.
55. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of Recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol*. 2004; 183(4):949–958.
56. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991; 114(11):919–923.
57. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12):1883–1893.

58. Cosman F, De Beur S, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25:2359–2381.
59. Nordin BE, Need AG, Chatterton BE, Horowitz M, Morris HA. The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 70:83-88.
60. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 314:1676-1686.
61. Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL. A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporos Int.* 2010; 8:282-290.
62. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science.* 2010; 260:626-627.
63. Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M. Increase in cytokine production (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2002;26:63-71.
64. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Public Health.* 2003; 83:983-988.
65. Luisetto G, Zangari M, Bottega F. Different rates of forearm bone loss in healthy women with early or late menopause. *Osteoporos Int.* 2015; 5:54-62.
66. Bevier WC, Wiswell RA, Pyka G, Kozak KC, Newhall KM, Marcus R. Relationship of body composition, muscle strength, and aerobic capacity to bone mineral density in older men and women. *J Bone Miner Res.* 2009; 4:421-432.
67. Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Aickin M. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? *J Bone Miner Res.* 2007; 12:144-151.
68. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD. Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 79:950-954.

69. Slemenda CW. Body composition and skeletal density -- mechanical loading or something more? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 80:1761-1763.
70. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymacki B, Green R, Wark JD. Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res.* 2006; 10:1607-1613.
71. Salamone LM, Glynn N, Black D, et al. Body composition and bone mineral density in premenopausal and early perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005; 10:1762-1768.
72. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 75:779-782.
73. Wark JD. Osteoporotic fracture risk and the menopause: prevention strategies. Program and abstracts from the International Conference on Reproductive Health; Mumbai, India; 2012.
74. Suzuki N, Yano T, Nakazawa N, Yoshikawa H, Taketani Y. A possible role of estrone in adipose tissues in modulating postmenopausal bone density. *Maturitas.* 2009; 22:9-12.
75. Birge SJ, Whedon GD, McCally M. *Hypodynamics and Hypogravics; the Physiology of Inactivity and weightlessness.* New York, NY: Academic Press; 2002: 267-270.
76. Kroger H, Kotaniemi A, Kroer L, Alhava E. Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck - a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone Miner* 2003; 23:171-182.
77. Ott SM. Attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 71:1082A-1082C.
78. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med.* 2011; 328:503-505.
79. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gregory DG, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2013; 328:460-464.

80. Recker RR, Hinders S, Davies KM. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2008; 11:1961-1966.
81. Elders PJM, Lips P, Netelenbos JC, et al. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2011; 7:963-970.
82. Reid IR. Therapy of osteoporosis: calcium, vitamin D, and exercise. *Am J Med Sci.* 2006; 312:278-286.
83. Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y. Estrogen controls expression and bioresponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. *Mol Cell Biochem.* 2000; 203:87-93.
84. Massey LK, Hollingberry PW. Acute effects of dietary caffeine and aspirin on urinary mineral excretion in pre- and postmenopausal women. *Nutr Res.* 1988; 8:845-851.
85. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med.* 1994; 330:387-392.
86. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med.* 2010; 136:298-304.
87. Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, Ellis K, Cohn SH. Determinants of bone mass in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2014; 143:1700-1704.
88. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42:1021-1039.
89. Shaw CK. An epidemiologic study of osteoporosis in Taiwan. *Ann Epidemiol.* 1993; 3:264-271.
90. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2015; 142:485-492

91. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P, for the EPIDOS Group. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS Study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151:773-780.
92. Goldsmith NF, Johnson JO. Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation. *J Bone Joint Surg Am.* 1975; 57:657-668.
93. Lissner L, Bengtsson C, Hansson T. Bone mineral contents in relation to lactation history in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1991;48: 319-325.
94. Frisancho AR, Garn SM, Ascoli W. Unaltered cortical area of pregnant and lactating women: studies of the second metacarpal bone in North and Central American populations. *Invest Radiol.* 1971; 6:119-121.
95. Dequeker J, Tobing L, Rutten V, Geusens P, MEDOS study group. Relative risk factors for osteoporotic fracture: a pilot study of the MEDOS questionnaire. *Clin Rheumatol.* 1991; 10:49-53.
96. Chan GM, Slater P, Ronald N, et al. Bone mineral status of lactating mothers of different ages. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 144:438-444.
97. Frisancho AR, Garn SM, Ascoli W. Unaltered cortical area of pregnant and lactating women: studies of the second metacarpal bone in North and Central American populations. *Invest Radiol.* 1971; 6:119-121.
98. Armamento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV. Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest.* 1992; 90:2464-2474.
99. Cooper GS, Sandler DP. Long-term effects of reproductive-age menstrual cycle patterns on peri- and postmenopausal fracture risk. *Am J Epidemiol.* 1997; 145:804-809.
100. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Ohki M, Uetani M, Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2015; 57:11-14.

- 101.** Harlow SD, Matanoski GM. The association between weight, physical activity, and stress and variation in the length of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol.* 2016; 133:38-49.
- 102.** Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone.* 1996; 19:9-12.
- 103.** Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89:6665-6669.
- 104.** Cohn SH, Abesamis C, Yasumura S, Aloia-JF, Zanzi I, Ellis KJ. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women. *Metabolism.* 1977; 26:171-178.
- 105.** Farmer ME, White LR, Broday JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health.* 2013; 74:1374-1380.
- 106.** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jönsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone.* 2012; 27:585–590
- 107.** Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 2012 81:1804–1809
- 108.** De Laet CEDH, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *Br Med J.* 2012; 315:221–225
- 109.** World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. 2014.
- 110.** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jönsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int.* 2012; 11:120–127

111. De Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int.* 2005; 16:313–318.
112. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone.* 2002; 30:251–258
113. J. A. Kanis & O. Johnell & A. Oden & H. Johansson & E. McCloskey. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19:385–397
114. Hans D, Kanis JA, Baim S et al, on behalf of the FRAX Position Conference Members. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2012.
115. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO, Geneva. 2008
116. 116. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey EV. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19:385–397.
117. Kanis JA, Oden A, Johnell O. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2008; 18:1033–1046
118. Kanis JA, Oden A, Johnell O. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2008; 18:1033–1046
119. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008.
120. National Osteoporosis Guideline Group. NOGG 2017: Clinical guideline for prevention and treatment of osteoporosis. 2017.

121. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX with and without BDM. *Calcif. Tissue Int.* 2012; 90:1-13.
122. McCloskey E, Kanis JA. FRAX bases assesment and intervention thresholds- an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporosis Int.* 2015; 26:2091-9.
123. McCloskey E. A BDM thershold for treatmnet efficacy in osteoporosis? A need to consider a new whole evidence base. *Osteoporosis Int.* 2016; 27:417-9.
124. Cosman F, De Beur S, LeBoff, Lewiecki E. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014.
125. Siris E, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus M. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis Int.* 2014; 25:1439-1443.
126. Kanis J, McCloskey E, Harvey N, Johansson H, Leslie W. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015; 30:1747-1753.
127. Kanis JA. Frax and Osteoporosis. *Ost Int.* 2013;4:345-360.
128. Ortega M, Celleri G, Garzon M. Validación del índice de frax en mujeres con diagnóstico de osteoporosis como criterio para la decisión terapéutica en el hospital de la policía quito n°1 en el año 2013. 2014.
129. Peña-Rios D, Cisneros-Dreinhofer F. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. *Med Int Méx.* 2015;31:596-610
130. Gadam R, Schlauch K, Izuora K. Frax prediction without BMD for assesment of osteoporotic fracture risk. *Endocrine Practice.* 2013; 19(5):780-4.
131. Sarikaya NO, Yavasi SK, Tan G, Satiroglu S, Yildiz AH, Oz B. Agreement between FRAX scores calculated with and without bone mineral

density in women with osteopenia in Turkey. *Clinical Rheumatology*. 2014; 33(12):1785-9.

132. Looker A, Isfahani N, Fan B, Shepherd J. National health reports. FRAX-based Estimates of 10-year Probability of Hip and Major Osteoporotic Fracture Among Adults Aged 40 and Over: United States, 2013 and 2014. *National Health Reports*. 2017.

133. Leslie WD. High fracture probability with FRAX usually indicates diagnostic of osteoporosis. *BJMMR*. 2015; 17:13-24.

134. Leslie WD, Morin S. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Ost Int*. 2012; 17:22-45.

135. Sadiq M, Hassan N, Sattar S, Hussain R, Naqvi M. The WHO FRAX Calculator with and without BMD as an Indicator of Low BMD in Pakistani Women. *BJMMR*. 2016; 18(10).

136. McGowan B, Kanis J, Johansson H, Silke C. Development and application of FRAX in the management of osteoporosis in Ireland. *Arch Osteoporos*. 2013; 8:146

137. Jaller-Raad J, Jaller-Char J, Lechuga-Ortiz J, Navarro-Lechuga E, Johansson H, Kanis JA. Incidence of Hip Fracture in Barranquilla, Colombia, and the Development of a Colombian FRAX Model. *Calcif Tissue Int*. 2013; 93:15–22.

138. Siris E, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014; 25(5):1439-43.

ANEXOS

A. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACION PARA EL SUJETO Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: Evaluación del FRAX ECUADOR como predictor de osteoporosis en pacientes de un centro de reumatología de Guayaquil. Periodo Septiembre 2016 a Marzo 2017.

Deseo ser informado: sobre la intervención que se me va a realizar? Si No

DESEO QUE LA INFORMACION: de la intervención que me van a realizar le sea proporcionado a mi familia, tutor o representante legal:			
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA
La Constitución Política de la República del Ecuador (art. 361), la Ley Orgánica de la Salud (art. 7) y el Código de Ética Médica del Ecuador (art. 15 y 16), señalan la obligación del consentimiento informado para la realización de todo procedimiento clínico o quirúrgico, el paciente "MANIFIESTA SU DESEO DE NO SER INFORMADO Y PRESTA SU CONSENTIMIENTO" para que se lleve a cabo el procedimiento descrito en este documento:			
NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA

IDENTIFICACION Y DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO:

En este estudio se deberá llenar un formulario que permitirá la recopilación de datos demográficos y factores de riesgo para osteoporosis necesarios para la determinación del FRAX: una calculadora que permite

predecir la probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica en 10 años. Se usaran además los resultados de su estudio de densitometría ósea.

OBJETIVOS DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR:

Analizar el FRAX ECUADOR en los pacientes de CERER como predictor de osteoporosis. Este estudio permitirá determinar si puede optimizarse la indicación de la densitometría ósea en el screening de osteoporosis mediante el uso del FRAX.

RIESGOS: No existen

DECLARO que he comprendido adecuadamente la información que contiene este documento que firmo el consentimiento para la realización del procedimiento que se describe en el mismo, que he recibido copia del mismo y que conozco que el consentimiento puede ser revocado por escrito en cualquier momento				
NOMBRES APELLIDOS PARTICIPANTE	Y DEL	C.I	FIRMA	FECHA
MEDICORESPONSABLE: DECLARO haber informado al participante del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos y complicaciones posibles				
NOMBRES APELLIDOS MEDICO RESPONSABLE	Y DEL	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA
Carlos Ríos Acosta		904906336		
NOMBRES APELLIDOS ESTUDIANTE INVESTIGADOR	Y DEL	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	FIRMA	FECHA
Claudia Aguirre Ramón		0925826174		

B. FORMULARIO DEL PACIENTE

Evaluación del FRAX ECUADOR como predictor de osteoporosis en pacientes de un centro de reumatología de Guayaquil. Periodo Septiembre 2016 a Marzo 2017.

Por favor llenar los datos solicitados a continuación:

1. Nombres y Apellidos:
2. Sexo: Masculino Femenino
3. Edad:
4. Teléfono:
5. Correo electrónico:
6. Peso en kg:
7. Talla en cms:
8. Ha sufrido alguna fractura previamente: si no
9. Indique sitio de fractura:
10. Han sufrido sus padres fractura de cadera: si no
11. Es fumador activo: si no
12. Toma de Glucocorticoides: si no
13. Padece de artritis reumatoidea: si no
14. Padece de alguna enfermedad, indique cuales:
15. Consume alcohol, indique frecuencia de consumo:

C. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2016								2017								
	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Elaboración de ficha técnica	■																
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis		■	■														
Recolección de información médica para marco teórico				■	■												
Análisis, revisión y resumen las bibliografías a utilizar				■	■												
Elaboración de marco teórico				■	■												
Elaboración del anteproyecto						■	■	■	■								
Entrega del primer borrador de anteproyecto									■								
Aprobación del anteproyecto										■							
Recolección de datos de población					■	■	■	■	■	■	■						

Procesamiento de datos recolectados																		
Análisis de los resultados																		
Conclusión del informe																		
Entrega Borrador Final																		
Entrega del trabajo final																		
Sustentación																		

D. CARTA APROBACION DE CENTRO DE REUMATOLOGIA Y REHABILITACION

Guayaquil, 24 de Agosto de 2017

Sr. Dr.
Pedro Barberán Torres.
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo.
Samborondón.

De mis consideraciones:

Yo, CARLOS RIOS ACOSTA, Gerente General del Centro de Reumatología y Rehabilitación **CERER** autorizo a la Srta. **CLAUDIA MARISSA AGUIRRE RAMON**, con cédula de identidad 0925826174 y código estudiantil 2011100629, a realizar su tesis de grado con título "EVALUACIÓN DEL FRAX ECUADOR COMO PREDICTOR DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA DE GUAYAQUIL. PERÍODO SEPTIEMBRE 2016 A MARZO 2017." en las instalaciones del centro.

Atentamente,



Dr. Carlos Ríos Acosta
LIBRO DE REGISTRO No. 2597
INHM. 167309

Dr. Carlos Ríos Acosta