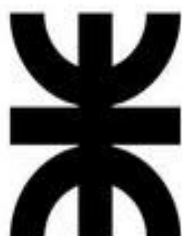


Universidad Tecnológica Nacional

Facultad Regional Venado Tuerto

*Licenciatura en Producción de Bio-imágenes*



Tesina de Licenciatura

**Factores predisponentes relacionados con hábitos de vida  
en el diagnóstico de osteoporosis en mujeres adultas de la  
región de Arias (Cba)**

Tec. Sup. Coello, Jéscica Mariel  
Tec. Sup. Stolle, Fátima

Director: Dr. Ing. Cejas Ezequiel  
Co-directora: Lic. Analía Lehmann

Tesina presentada en la Facultad Regional Venado Tuerto, en cumplimiento parcial de los  
requisitos para optar al título de

**Licenciada en Producción de Bio-imágenes**

Venado Tuerto, diciembre de 2022

Fátima Stolle  
*A mis padres, Luis y Raquel;  
a mis hermanas Lari y Trini;  
y a mi pareja, Lucas.*

Jésica Coello  
*A Gladys, mi tía.*

## **Agradecimientos**

Luego de tanta dedicación y esfuerzo hemos culminado nuestra Tesina. Esto no hubiese sido posible sin la colaboración desinteresada de muchas personas que nos acompañaron y nos apoyaron durante este tiempo para que este proyecto se lleve a cabo. En especial, al Dr. Ezequiel Cejas que supo guiarnos y enseñarnos con mucha paciencia. A la Lic. Analía Lehmann por su apoyo y predisposición a lo largo del desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Brenda, Fina, por el apoyo, enseñanza y colaboración desinteresada en el análisis estadístico de los datos obtenidos.

A las autoridades del Hospital Regional “Dr. Alejandro Gutiérrez”, que permitieron el empleo de sus instalaciones, fortaleciendo nuestros conocimientos y proporcionándonos la posibilidad de trabajar con equipamientos de última generación.

Queremos agradecer a todo el personal del sector de diagnóstico por imágenes, que desinteresada y cálidamente nos brindaron su tiempo y conocimiento.

A las autoridades y personal de la Facultad Regional Venado Tuerto, por la disposición de sus instalaciones para el cursado de la carrera.

A nuestros compañeros y colegas que hicieron que nuestro cursado sea más ameno.

***Fátima Stolle***

Quiero agradecer a mi familia por la contención y el incentivo constante. A mis padres, por darme la posibilidad; y principalmente, a mi compañera de Tesina, por el apoyo, paciencia y dedicación.

***Jésica Coello***

En lo personal quiero agradecer a mi tía Gladys por la confianza y el incentivo en la realización de la licenciatura. A mi familia, que de manera desinteresada me acompañó en cada momento. A mi hija, que, siendo muy pequeña, entendió la felicidad que me generaba la posibilidad de crecer en el plano profesional y aún habiendo resignado momentos juntas, siempre me ha hecho sentir acompañada.

A mis compañeros y amigos de trabajo, Marisa y Norberto, que creyeron en mí, que se unieron a esta aventura de la licenciatura como si fuese propia, y me acompañaron

### III

incansablemente brindándome desinteresadamente todo el tiempo libre que necesité para enfocarme en tal proyecto.

Y, por último, un agradecimiento especial a mi fiel compañera de Tesina, por su paciencia infinita, transformando momentos tediosos, en un camino relajado y compartido de crecimiento.

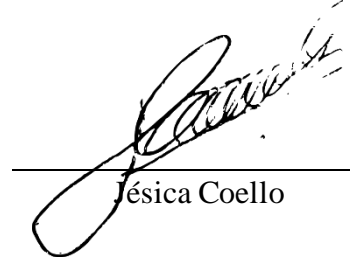
## Declaración

Declaramos que el material incluido en esta Tesina es, a nuestro mejor saber y entender, es producto original de nuestro propio trabajo, y que este material no ha sido presentado, en forma parcial o total, como una tesis en esta u otra institución.



---

Fatima Stolle



---

Jélica Coello

## Índice General

<b>Índice de Figuras</b> .....	VII
<b>Índice de Tablas</b> .....	IX
<b>Resumen</b> .....	X

### CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. El tejido óseo.....	1
1.2. Enfermedades asociadas al tejido óseo.....	2
1.3. Osteoporosis .....	7
1.4. Clasificación de la osteoporosis .....	9
1.5. Métodos cualitativos en la detección de la osteoporosis .....	9
1.6. Factores de riesgo asociados a la osteoporosis.....	13
1.7. La osteoporosis como problema mundial y local .....	15
1.8. Motivación y objetivos de la Tesina.....	16
1.8.1. Objetivo general .....	17
1.6.3. Objetivos específicos.....	17
1.9. Ordenamiento de la Tesina.....	17

### CAPÍTULO 2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA OSTEOPOROSIS

2.1. Factores de riesgos modificables.....	19
2.1.1. Peso corporal .....	19
2.1.2. Consumo de vitamina D <sub>3</sub> y exposición solar.....	20
2.1.3. Sedentarismo .....	22
2.1.4. Tabaquismo .....	23
2.1.5. Consumo de alcohol .....	26
2.2. Factores de riesgo no–modificables .....	27
2.2.1. Edad, sexo y raza.....	27
2.2.2. Genética y heredabilidad.....	28
2.2.3. Menopausia e histerectomía .....	30
2.2.4. Tratamiento con fármacos.....	30
2.2.5. Tratamiento contra el cáncer .....	33

### CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Cuestiones éticas .....	35
3.2. Encuesta.....	35
3.3. Muestra de estudio.....	36
3.4. Adquisición de densitometrías .....	36
3.5. Modelo de evaluación del riesgo de fractura FRAX® .....	38
3.6. Análisis estadístico.....	40
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
4.1. Resultados generales de la muestra.....	42
4.2. Resultados y discusión relacionados con la densidad mineral ósea .....	45
4.3. Resultados y discusión relacionados con el riesgo absoluto de fractura .....	57
<b>CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES</b>	
5.1. Conclusiones generales .....	63
5.2. Trabajos futuros.....	64
<b>Referencias</b> .....	65
<b>ANEXO N°1</b> .....	77

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1.</b> Esquema de la anatomía del hueso .....	1
<b>Figura 1.2.</b> Esquema del cambio de la masa ósea con la edad.....	2
<b>Figura 1.3.</b> Lesión ósea cortical exofítica en rodilla .....	3
<b>Figura 1.4.</b> Lesiones radiodensas redondeadas en hombro (a) derecho y (b) izquierdo .....	4
<b>Figura 1.5.</b> Lesión geográfica lítica metafisaria central en rodilla.....	5
<b>Figura 1.6.</b> Osteomielitis. (a) Lesión de aspecto ulceroso en pierna derecha, (b) radiografía y (c) tomografía de la lesión.....	5
<b>Figura 1.7.</b> Comparación de un hueso (a) normal y (b) con osteomalacia.....	6
<b>Figura 1.8.</b> Enfermedad de Paget localizada en (a) vertebra y (b) en calota.....	7
<b>Figura 1.9.</b> Comparación de tejido óseo (a) normal y (b) con osteoporosis.....	8
<b>Figura 1.10.</b> Regiones de interés para la determinación de la densidad mineral ósea .....	10
<b>Figura 1.11.</b> Tomografía computarizada cuantitativa en cuello femoral izquierdo y cadera..	11
<b>Figura 1.12.</b> Mapa PDFF de la columna lumbar para una mujer sana (izquierda), osteopénica (centro) y osteoporótica (derecha).....	12
<b>Figura 2.1.</b> Mecanismos fisiopatológicos asociados con la pérdida ósea en fumadores.....	24
<b>Figura 3.1.</b> Gráfico típico de un estudio de densitometría ósea en cadera (GE–Healthcare Lunar) .....	37
<b>Figura 3.2.</b> Riesgo de fractura mayor considerando varios factores de riesgo. (a) En función del <i>T</i> -score, para mujeres de 65 años e IMC 25 kg/m <sup>2</sup> y (b) respecto del IMC.....	39
<b>Figura 4.1.</b> Cantidad de casos diagnosticados como normal, osteopenia y osteoporosis.....	46
<b>Figura 4.2.</b> <i>T</i> -score de densidad mineral ósea medida en cadera y columna lumbar .....	48
<b>Figura 4.3.</b> Densidad mineral ósea en función del índice de masa corporal. (a) En cadera y (b) en columna lumbar .....	50
<b>Figura 4.4.</b> Ratio DMO/peso vs el IMC relacionado con el diagnóstico de la densitometría ósea a nivel de cadera.....	51
<b>Figura 4.5.</b> Densidad mineral ósea en función del resultado de la densitometría.....	52
<b>Figura 4.6.</b> Densidad mineral ósea en cadera en relación con la exposición solar. (a) En cadera y (b) en columna lumbar .....	53



<b>Figura 4.7.</b> Efecto de la exposición solar sobre la densidad mineral ósea en cadera en relación al diagnóstico de la densitometría .....	54
<b>Figura 4.8.</b> Densidad mineral ósea en función del período no-fértil .....	55
<b>Figura 4.9.</b> Período temporal no-fértil en función del tipo de diagnóstico.....	56
<b>Figura 4.10.</b> Densidad mineral ósea en columna lumbar en relación al diagnóstico y el consumo o no de bebidas alcohólicas.....	57
<b>Figura 4.11.</b> Riesgo de fractura mayor según FRAX® IMC vs la densidad mineral ósea en cadera.....	58
<b>Figura 4.12.</b> Riesgo de fractura de cadera según FRAX® IMC vs la densidad mineral ósea en cadera.....	58
<b>Figura 4.13.</b> Gráficos de Bland-Altman. (a) Probabilidad de fractura mayor y (b) probabilidad de fractura de cadera .....	59
<b>Figura 4.14.</b> Gráfico del coeficiente de correlación de Lin. (a) Probabilidad de fractura mayor y (b) probabilidad de fractura de cadera.....	60

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.1.</b> Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis .....	14
<b>Tabla 2.1.</b> Categorías del índice de masa corporal .....	19
<b>Tabla 2.2.</b> Trastornos óseos y genes involucrados .....	29
<b>Tabla 2.3.</b> Terapias contra el cáncer asociadas con la pérdida mineral ósea.....	33
<b>Tabla 3.1.</b> Cantidad de mujeres según localidad de origen .....	36
<b>Tabla 4.1.</b> Características generales de la muestra observada al inicio del estudio .....	42
<b>Tabla 4.2.</b> Resultados generales relacionados con patologías pre-existentes y crónicas.....	44
<b>Tabla 4.3.</b> Resultados generales relacionados con hábitos de vida .....	44
<b>Tabla 4.4.</b> Resultados generales de densitometría mineral ósea en cadera y columna lumbar ... .....	45
<b>Tabla 4.5.</b> Factores de riesgo relacionados con los diagnósticos de osteopenia y osteoporosis .....	47
<b>Tabla 4.6.</b> Modelo global de regresión lineal múltiple de la DMO en cadera y columna lumbar .....	48
<b>Tabla 4.7.</b> Modelo ajustado de regresión lineal múltiple de la DMO en cadera y columna lumbar.....	49

## Resumen

Las fracturas osteoporóticas son un importante problema de salud mundial, convirtiéndose en una importante carga económica y social. Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) a nivel de cadera y columna lumbar aplicando la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en un estudio transversal en mujeres posmenopáusicas realizado en un centro de atención privada de Arias (Cba). Se correlacionó la DMO con distintos factores de riesgo y hábitos de vida por medio de un modelo de regresión lineal múltiple, y se analizó la probabilidad de fractura mayor y de cadera empleando el modelo FRAX® con y sin DMO. En ambos casos, se realizó una evaluación y análisis estadístico; y se estudió la comparación y concordancia entre los modelos FRAX®. Los resultados indicaron que el índice de masa corporal, la exposición solar, la duración del período no-fértil y el consumo de alcohol influyeron significativamente sobre los valores de DMO obtenidos. Por otro lado, la concordancia entre los modelos FRAX® en mujeres osteopénicas se encontraba influida por la existencia de errores sistemáticos. Como conclusión de este trabajo de Tesina, entendemos haber realizado una contribución dentro del área clínica, en particular en el entendimiento del impacto de hábitos de vida sobre la DMO.

**Palabras claves:** osteoporosis; densitometría ósea; absorciometría de rayos X de energía dual; regresión lineal múltiple; factores de riesgo; hábitos de vida; modelo FRAX®; índice de masa corporal; exposición solar; período no-fértil; consumo de alcohol

# Capítulo 1

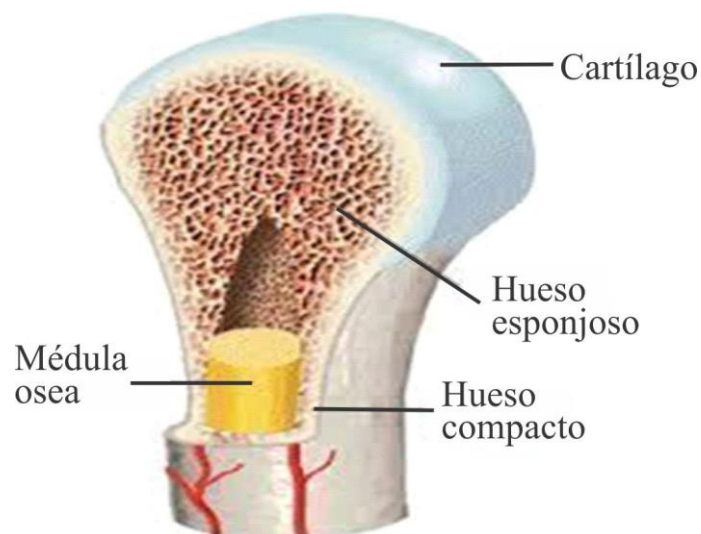
## INTRODUCCIÓN

### 1.1. El tejido óseo

El tejido óseo representa la parte principal del esqueleto. Es un material relativamente liviano, de gran dureza y resistencia, pero también con cierta elasticidad. Estas propiedades le confieren especial aptitud como material esquelético (Brüel y col., 2015). Por otro lado, es una forma especializada de tejido conectivo denso y, al igual que el cartílago, se compone de células y una matriz extracelular. En la Figura 1.1 se presenta esquemáticamente la conformación anatómica ósea. Las función principal del tejido óseo es la de formar parte de órganos de sostén, funciones protectoras al rodear el encéfalo y médula espinal, y parte de los órganos del tórax y abdomen. Además, el tejido óseo es un eslabón importante en la homeostasis del calcio, dado que los huesos del esqueleto contienen más del 99% del calcio del organismo (Brüel y col., 2015).

#### Figura 1.1

*Esquema de la anatomía del hueso*



El tejido óseo se organiza en los huesos de dos formas diferentes. El tejido compacto o cortical, que es una masa compacta sin espacios visibles, donde alrededor del 80 % de la masa ósea total está conformado por este, formando la pared externa de todos los huesos y

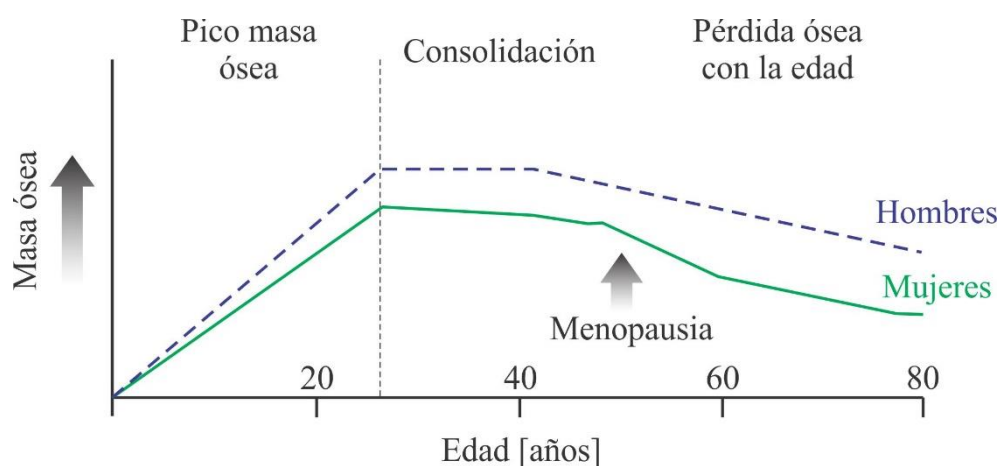
constituyendo la mayor parte del tejido en las diáfisis de los huesos largos. El 20% restante de la masa ósea total es hueso trabecular o esponjoso compuesto por finos listones u hojas, denominado trabéculas. Estas se entrecruzan formando un reticulado esponjoso en cuyos espacios huecos e intercomunicados se encuentra la médula ósea. La mayoría de los huesos se componen de tejido óseo cortical y trabecular, aunque ambos tipos se encuentran en cantidad y distribución muy variable (Brüel y col., 2015).

## 1.2. Enfermedades asociadas al tejido óseo

El hueso, no es un tejido inerte, sino que está sujeto a un continuo proceso de remodelación, que comprende cuatro fases: activación (los osteocitos liberan factores activadores), resorción (formación de la laguna de Howship), reversión (macrófagos que limpian restos de resorción, activan los osteoblastos y reparan la superficie del hueso para el anclaje de los osteoblastos) y formación (regeneración del hueso por activación y proliferación de osteoblastos) (Bastida Calvo, 2015). En la formación y destrucción ósea están implicados varios factores, entre los cuales se encuentra la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y la calcitonina (Villanueva, 2010). Desde la niñez hasta los 30 años, el hueso se forma más rápido de lo que se descompone. Luego, este proceso comienza a revertirse, donde el hueso se descompone más rápido de lo que se crea, incrementando la porosidad del hueso al disminuir el número y tamaño de las trabéculas, haciendo que se sintetice menos hueso que el que se descompone. La actividad de remodelamiento tiene lugar sobre todo en el hueso trabecular, dado que esta forma de tejido óseo posee la mayor superficie. En la Figura 1.2 se muestra un esquema del cambio de la masa ósea con la edad en mujeres y hombres.

**Figura 1.2**

*Esquema del cambio de la masa ósea con la edad*



*Nota.* Adaptada de Figura 1 en (Bastida Calvo, 2015).

En las mujeres, a partir de la menopausia la pérdida es mucho más rápida que en el hombre. La pérdida de masa ósea durante la vida va a ser aproximadamente del 20–30% en los varones y del 50% en las mujeres (Bastida Calvo, 2015). Por lo tanto, muchas de las enfermedades óseas metabólicas resultantes de la resorción o de la formación desproporcionadas, afectan el componente trabecular del hueso, siendo la más importante la osteoporosis (Rozman y Cardellach, 2017).

La patología ósea puede dividirse en tumoral (malignas o benignas) y no-tumoral (traumáticas, infecciosas y metabólicas) (ref). La patología tumoral benigna resulta ser más común que los tumores malignos, siendo el más frecuente el osteocondroma, el cual es considerado una lesión del desarrollo más que una verdadera neoplasia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una exostosis osteocartilaginosa con continuidad cortical y medular. Se cree que estas lesiones resultan de la separación de un fragmento del cartílago de crecimiento epifisario, que se va herniando a través del hueso normal que rodea el platillo de crecimiento. Estos pueden ser múltiples o solitarios, siendo estos últimos los más frecuentes. Los sitios de aparición más comunes son los huesos largos de miembros inferiores, mayormente extremo distal de fémur y proximal de tibia. La Figura 1.3 muestra una radiografía anteroposterior de rodilla con una lesión ósea cortical exofítica en unión metafiso-diafisaria distal medial del fémur con continuidad corticomédular.

### Figura 1.3

*Lesión ósea cortical exofítica en rodilla*



*Nota.* Recuperada de Fig. 1 en (Cañete y col., 2013).

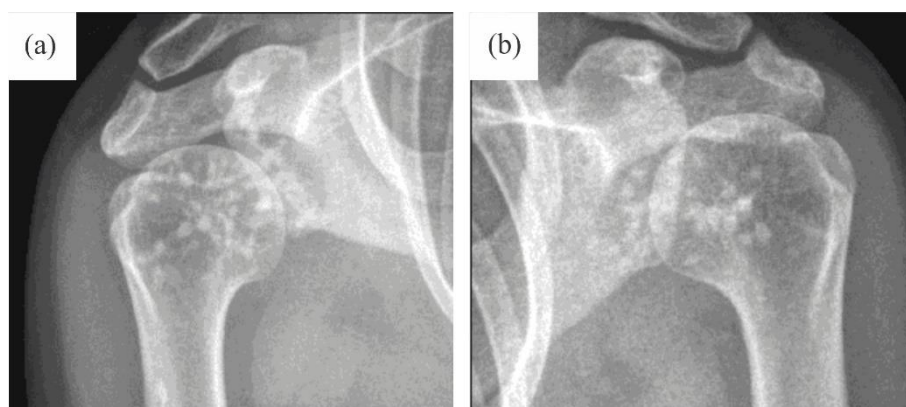
Aunque hay que tener en cuenta que cualquier hueso que se forme desde osificación endocondral podrá desarrollarlo. Generalmente son lesiones asintomáticas, descubiertas de manera casual, y de presentar síntomas el más común de ellos es el desarrollo de un bulto de

lento crecimiento. Entre las complicaciones más frecuentes del osteocondroma se puede mencionar la deformidad ósea, fractura, compromiso vascular y neurológico, la formación de bursa (bolsa) y la malignización (Cañete y col., 2013).

En la patología tumoral maligna debe realizarse una distinción entre tumores del hueso y tumores en el hueso. El tumor maligno más frecuente en el hueso es la metástasis, los cuales en un 80% son provenientes de tumores primarios en mama, próstata, pulmón, tiroides y riñón. Con frecuencia, clínicamente se presenta como una fractura de hueso patológico, aunque también puede haber otros síntomas como: dolor en el sitio de la metástasis, hipercalcemia, compresión de nervios y médula espinal (Villanueva, 2010). La Figura 1.4 presenta una radiografía de la articulación de ambos hombros en una mujer, donde se observan múltiples lesiones óseas escleróticas redondeadas de pequeño tamaño, con distribución en forma bilateral y simétrica, las cuales se encuentran localizadas en cabeza humeral, en la porción periarticular de la escápula, indicativo de osteopoiquilia.

#### **Figura 1.4**

*Lesiones radiodensas redondeadas en hombro (a) derecho y (b) izquierdo*



*Nota.* Recuperada de Figura 1 en (Pedraz Penalva, 2014).

El tumor maligno primario más frecuente de hueso es el osteosarcoma, que se caracteriza por presentar lesiones progresivamente crecientes y a menudo dolorosas, que puede iniciarse como una fractura en hueso patológico. Su ubicación frecuentemente en la metafisis de huesos largos, alrededor de la rodilla, tanto en fémur como tibia, aunque también puede presentarse en el húmero. Es una lesión generalmente densa por la neoformación ósea, con extensión a la cavidad articular y a los tejidos blandos vecinos con destrucción del periostio (Villanueva, 2010). La Figura 1.5 presenta una radiografía de rodilla (frente y perfil), con una lesión geográfica lítica metafisaria central, que se extiende a la diáfisis, mal delimitada respecto a hueso normal (flechas amarillas) con focos de osificación intralesionales y reacción perióstica en triángulo de Codman (flechas rojas).

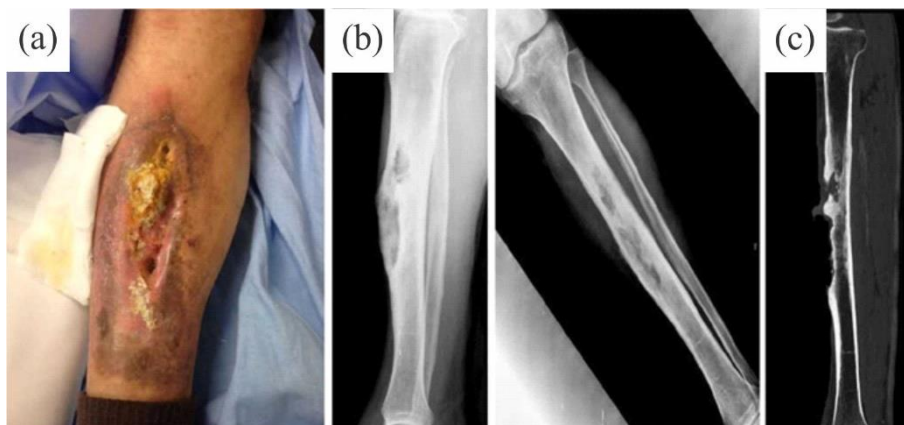
**Figura 1.5***Lesión geográfica lítica metafisaria central en rodilla*

*Nota.* Recuperado de Fig. 1 en (Lozano Gallardo y col., 2018).

Las traumáticas se consideran como el tipo de alteración más frecuente. Las patologías no-tumoral infecciosa, conocida también como osteomielitis, afecta generalmente la corteza, médula y periostio, diagnosticándose con mayor frecuencia en niños y adolescentes. Las causas que la producen son bacterias piógenas, el bacilo de la tuberculosis, la sífilis, u otros virus o parásitos. Se ubica más frecuentemente en el extremo de crecimiento de los huesos largos y con menor frecuencia en las vértebras y otros huesos.

**Figura 1.6**

*Osteomielitis. (a) Lesión de aspecto ulceroso en pierna derecha, (b) radiografía y (c) tomografía de la lesión*



*Nota.* Adaptada de Figura 1 en (Gallego-Goyanes & Caeiro-Rey, 2017).

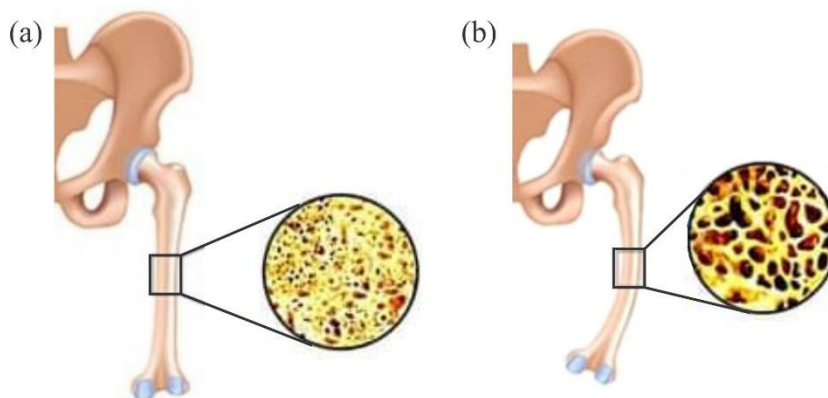
La Figura 1.6(a) presenta una lesión de aspecto ulceroso a nivel pretibial en pierna derecha con supuración y reacción exofítica en su interior, con control radiológico –Figura



1.6(b)– y complementada con tomografía computada, en la que se observa la desestructuración ósea pretibial compatible con osteomielitis crónica –Figura 1.6(c)–. Se observa la presencia del agente patogénico que produce un proceso inflamatorio intenso, el edema y la ectasia sanguínea generan un aumento de la presión del intersticio, comprometiendo la vascularización, ocasionando necrosis ósea (Gallego–Goyanes & Caeiro–Rey, 2017). Por último, puede mencionarse que dentro de las patologías metabólicas del hueso más relevantes se encuentran la enfermedad de Paget, la osteomalacia y la osteoporosis. La osteomalacia se presenta debido a una escasa mineralización del ribete osteoide neoformado, lo que conlleva a que el hueso resulte fácilmente maleable (Rozman, 1997). La causa más frecuente es la falta de vitamina D. Clínicamente puede existir poca sintomatología, aunque es habitual que se detecte dolor óseo, debilidad muscular, fracturas y finalmente, líneas de Looser–Milkman. Estas últimas son bandas múltiples, simétricas y radiotransparentes que cruzan la cortical. El tratamiento consiste en administrar vitamina D y calcio; pudiendo incorporar metabolitos de vitamina D, como ser la 1,2–(OH)2D3 (Rozman, 1997). La Figura 1.7 presenta esquemáticamente la comparación de un hueso sano y uno con presencia de osteomalacia.

### Figura 1.7

*Comparación de un hueso (a) normal y (b) con osteomalacia*

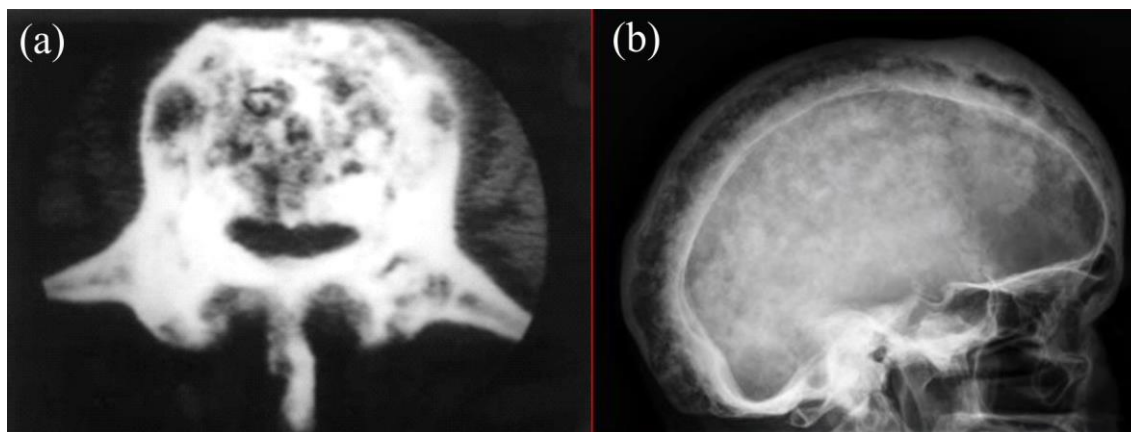


La enfermedad de Paget, también conocida como osteoide deformante, se caracteriza por una desproporcionada actividad de los osteoclastos con masiva reabsorción ósea, seguida de una actividad osteoblástica intensa con masivo depósito de hueso. Tanto la destrucción osteoclástica como la respuesta osteoblástica son desorganizadas y como resultado las trabéculas óseas se observan anchas, densas y con líneas de osificación muy marcadas (Villanueva, 2010). Esta patología afecta principalmente a personas mayores de 60 años y casi siempre se diagnostica de manera casual con una radiografía o al encontrarse un aumento de la fosfatasa alcalina intensa e inexplicable en un análisis sérico (Rozman, 1997). Aparte de

presentar dolor y deformidad localizada, su importancia radica en que en ella se originan con mayor frecuencia tumores malignos, principalmente osteosarcomas (Villanueva, 2010). En la Figura 1.8 se presentan pacientes con enfermedad de Paget localizada en vértebra –Figura 1.8(a)– y calota –Figura 1.8(b)–, respectivamente. En la Figura 1.8(a) se observa un remodelamiento óseo de la vértebra, con una expansión del hueso en todas las direcciones, generando una reducción del canal, con estenosis espinal. Mientras que en la Figura 1.8(b), la radiografía de calota craneal evidencia el “signo del algodón” característico, observándose un engrosamiento de la calota en la que encuentran focos de esclerosis parcheados y de aspecto borroso que resaltan sobre el hueso de menor densidad.

### Figura 1.8

*Enfermedad de Paget localizada en (a) vértebra y (b) en calota*



*Nota.* Recuperadas de (a) (Sonzini Astudillo, 2022) y (b) (Choy, 2017).

Por último, se destaca la osteoporosis, cuyos primeros signos se observan en los huesos que tienen una gran parte de sección esponjosa, tales como la columna vertebral, cadera y muñeca. La pérdida de masa ósea implica un desacople de la fase de remodelación ósea con aumento relativo o absoluto de la resorción con respecto a la formación. Cuando se produce este desacople, el recambio óseo conduce a una pérdida ósea neta (Kelley, 1993).

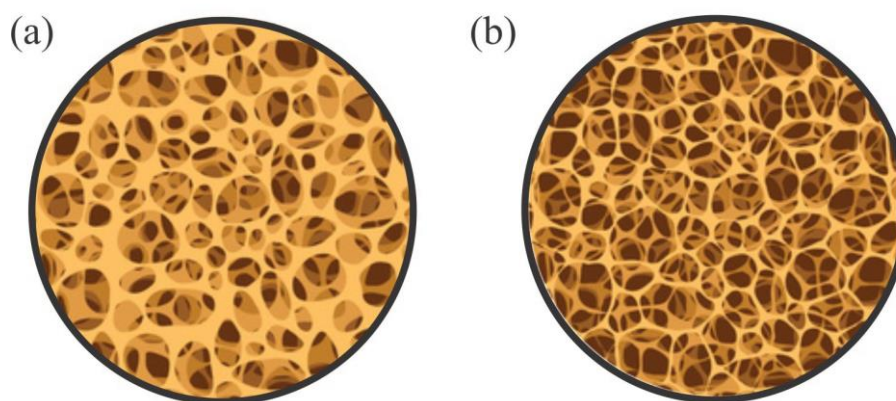
### 1.3. Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microestructura del tejido óseo, con el consecuente incremento en la fragilidad ósea, y la susceptibilidad a la fractura afectando principalmente muñecas, caderas y columna, y que no solo reduce la expectativa de vida, sino que afecta su calidad de manera negativa (Mahan & Escott–Stump, 2001). La pérdida de hueso se produce progresivamente a medida que aumenta la edad. Alrededor de los 30 años se alcanza la masa ósea máxima, luego se produce un periodo de consolidación. Se estima que alrededor de los 40 años comienza a

disminuir de manera gradual la densidad mineral ósea ( $\sim 0,3\text{--}0,5\%$  al año) y después de los 50 años aumenta considerablemente, especialmente en mujeres ya que coincide con la época de la menopausia. Se caracteriza por ser una enfermedad asintomática, cuyo primer signo es la fractura, siendo esta la principal consecuencia de la patología. Por este motivo se la denomina epidemia silenciosa (IOF, 2007). En la Figura 1.9 se presenta una comparación cualitativa de la vista macroscópica entre una estructura ósea sana y una osteoporótica.

### Figura 1.9

*Comparación de tejido óseo (a) normal y (b) con osteoporosis*



A mediados de la década de 1990, la Organización Mundial de la Salud estableció los criterios de diagnóstico de la osteoporosis, tomando como base criterios epidemiológicos, que consideran la evolución de los valores de masa ósea con la edad (caracterizados por medio de densitometría ósea como densidad mineral ósea) junto a la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas de raza blanca (OMS, 1994). De este modo, se definieron cuatro categorías: *normal* (cuando la densidad mineral ósea –DMO– es superior o igual a  $-1$  desvío estándar –DE–, en la escala  $T$ ), *osteopenia* (la DMO se sitúa entre  $-1$  y  $-2,5$  DE en la escala  $T$ , donde en caso de no ser tratada siguiendo las recomendaciones médicas, puede desarrollar osteoporosis), *osteoporosis* (la DMO es inferior o igual a  $-2,5$  DE en la escala  $T$ ) y *osteoporosis grave o establecida* (cuando al criterio de osteoporosis se añade la presencia de fracturas). La escala  $T$  ( $T$ -score), refiere al número de desviaciones estándar por debajo de la DMO media en adultos jóvenes (entre 25 y 45 años), es decir, cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea. En cambio, el puntaje  $Z$  ( $Z$ -score) es el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la media de DMO del sujeto con los correspondientes a su mismo grupo de edad, sexo y etnia. Esta escala es de especial interés al momento de establecer criterios terapéuticos, mayormente en edades avanzadas (OMS, 1994; Hermoso de Mendoza, 2003). Estos conceptos se describen de acuerdo a las siguientes expresiones (Adams, 2013):

$$T - \text{score} = \frac{\text{DMO medida} - \text{DMO media en adultos jóvenes sanos}}{\text{DE de la población de adultos jóvenes}} \quad (1.1)$$

$$Z - \text{score} = \frac{\text{DMO medida} - \text{DMO media de un sujeto sano emparejado}}{\text{DE de la población con igual edad}} \quad (1.2)$$

#### 1.4. Clasificación de la osteoporosis

La osteoporosis puede clasificarse en osteoporosis primaria o idiopática y osteoporosis secundaria (Mahan & Escott–Stump, 2001). Existen dos tipos de osteoporosis primaria y se distinguen por el género de los individuos afectados, la edad a la cual presentan las fracturas y los tipos de huesos afectados. La osteoporosis posmenopáusica o tipo I, se presenta en mujeres que se encuentran en los primeros años de la menopausia y conlleva principalmente a la pérdida de tejido óseo trabecular, debido a que cesa la producción de estrógenos en los ovarios. Los hombres, también pueden desarrollarla debido a que durante la adultez tienen una declinación importante en la producción de andrógenos. Se caracteriza por fracturas en la parte distal del radio y fracturas por aplastamiento de las vértebras lumbares, que a menudo son dolorosas y deformantes. Otras regiones de preponderancia del hueso trabecular, como la pelvis y la parte proximal del fémur, también resultan típicamente afectadas por este tipo de osteoporosis. Por otro lado, la osteoporosis relacionada con la edad o tipo II, ocurre en personas mayores de 65 años de edad, afectando a individuos de uno u otro género. Los dos tipos de tejido óseo, cortical y trabecular, experimentan remodelamiento, pero en mayor grado en el tejido trabecular. Las fracturas de caderas caracterizan a la osteoporosis tipo II, pero las vertebrales siguen aumentando con la edad. Aunque la osteoporosis relacionada con la edad afecta a ambos géneros, las mujeres son afectadas más gravemente en virtud de su masa esquelética más pequeña comparada con los varones y que viven más tiempo. Rara vez, la osteoporosis puede manifestarse en niños (8–14 años) o adultos jóvenes de ambos sexos (en mujeres, premenopáusicas o con el embarazo) con función gonadal normal. Por otro lado, la osteoporosis secundaria, sobreviene cuando un medicamento identificable o un proceso patológico que produce pérdida del tejido óseo, como, por ejemplo, enfermedades hipogonadales (trastornos alimenticios, menopausia precoz, etc.), endocrinas (diabetes, déficit nutricional, etc.), gastrointestinales, genéticas, hematológicas o reumáticas (Hermoso de Mendoza, 2003).

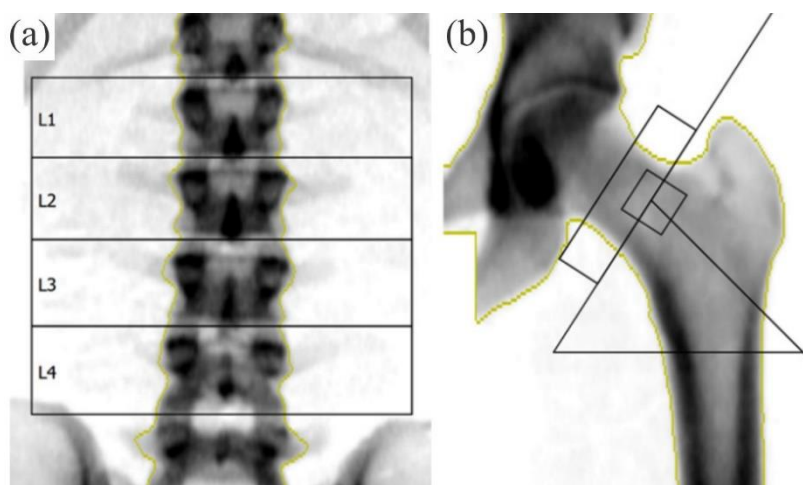
#### 1.5. Métodos cuantitativos en la detección de la osteoporosis

La densitometría ósea nace como herramienta para evaluar la masa ósea, con el objetivo esencial de diagnosticar la osteoporosis de forma precoz, empleándose en la actualidad diversas técnicas, en miras de prevenir el riesgo de fractura, realizando el seguimiento periódico de masa

ósea y, de ser requerido, el control del tratamiento (AAOMM, 2017). La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, por sus siglas en inglés) es el método cuantitativo por excelencia en el diagnóstico de la osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura, empleando bajas dosis de radiación (1–6  $\mu\text{Sv}$ ), por medio de una rápida exploración (1–5 min); proporcionando una densidad mineral ósea "areal" (en  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) del hueso integral (cortical y trabecular). Sin embargo, las mediciones obtenidas dependen del tamaño (lo que representa un problema en niños en crecimiento) (Adams, 2013; Oei y col., 2016). Si bien se han sugerido varios métodos para corregir la dependencia con el tamaño, aún no hay consenso definitivo (Adams, 2013). El diagnóstico de osteoporosis se realiza mediante una DXA en cadera, columna lumbar y cuello femoral ( $T\text{-score} \leq -2,5$ ), aunque también se emplean con frecuencia sitios como el cuerpo completo, el radio (distal) y el cráneo. Por otro lado, la introducción de la herramienta FRAX® (OMS, 2010) para la evaluación del riesgo de fractura a 10 años, mejora el uso clínico del método DXA y la rentabilidad de las intervenciones terapéuticas para la osteoporosis (Adams, 2013; Oei y col., 2016). La Figura 1.10 presenta una imagen por DXA en la columna lumbar y cuello femoral, indicando las regiones correspondientes a distintas zonas de interés en la determinación de la densidad mineral ósea.

### Figura 1.10

*Regiones de interés para la determinación de la densidad mineral ósea. (a) Columna lumbar y (b) cadera (total)*



*Nota.* Adaptada de Fig. 1 en (Oei y col., 2016)

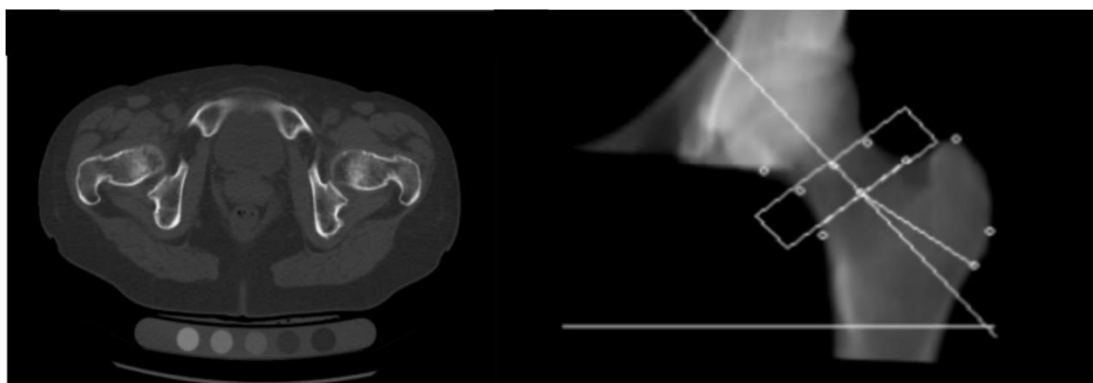
El empleo de haces de rayos X con energía dual permite la corrección de las mediciones de densidad ósea por superposición de tejido blando al hueso, optimizando la separación entre este y el componente de hidroxapatita de calcio mineralizado del hueso; siendo producidos por una variedad de técnicas: cambio de energía del haz o filtros de borde- $k$ . En el primero, el haz es generado por alternancia rápida ( $\sim 60$  veces por segundo) del voltaje del tubo de rayos X

(70–140 kVp) Sin embargo, esta técnica presenta problemas prácticos debido al endurecimiento del haz (haz policromático), junto con la calibración y corrección simultánea (Adams, 2013). En cambio, en la segunda técnica, se emplea un tubo a potencial constante, el cual se combina con un filtro de tierras raras que presenta características de absorción de energía debido al borde- $k$  de la estructura atómica del elemento. Este filtro separará la distribución de rayos X en fotones de alta y baja energía (70 y 40 keV para Ce; 45 y 80 keV usando Sm) (Blake y col., 1999).

La tomografía computada presenta mayor coste y emplea mayor radiación ionizante ( $\sim 90 \mu\text{Sv}$  (Adams, 2009)) que una DXA, pero posee numerosas ventajas. La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) produce mediciones volumétricas 3-D al utilizar protocolos de exploración con bajas dosis en un escáner estándar o al realizar una tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) empleando un escáner específico para extremidades, permitiendo un análisis más sofisticado del hueso cortical y trabecular, obtención de imágenes de la estructura trabecular y modelado biomecánico de la resistencia ósea. La Figura 1.11 presenta imágenes QCT en cadera y cuello femoral izquierdo en una mujer de 76 años con DMO normal, donde se definen diversas regiones de interés.

### Figura 1.11

*Tomografía computarizada cuantitativa en cuello femoral izquierdo y cadera*



*Nota.* Adaptada de Fig. 3 en (Oei y col., 2016).

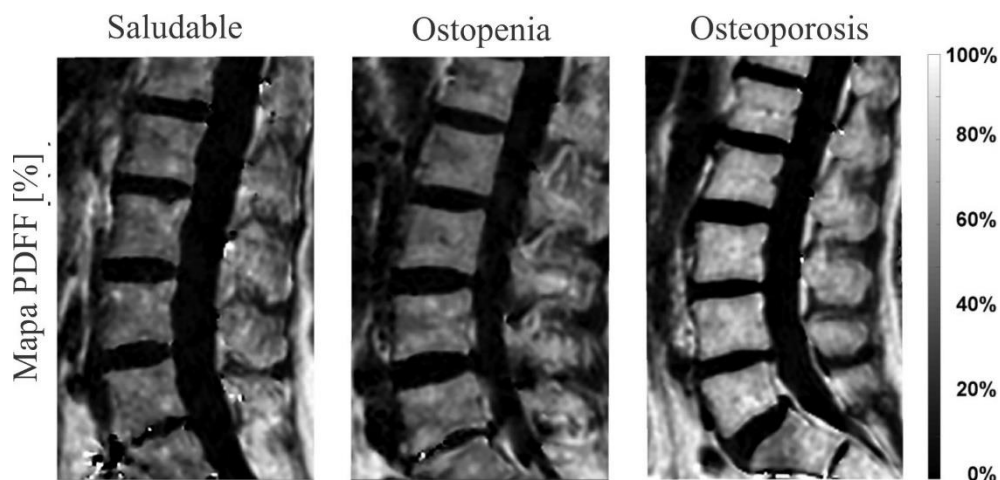
El análisis de los datos de las imágenes adquiridas puede ser complejo, con lo cual requiere de softwares especializados. Se aplica mayormente en la columna vertebral y, por lo general, se evalúan los elementos vertebrales lumbares; aunque, otros sitios esqueléticos como la cadera y el antebrazo, también pueden ser evaluados (Oei y col., 2016). Respecto de la estimación de la densidad ósea, en escáneres de cuerpo entero, se requiere escanear un fantoma de calibración junto con el paciente, para convertir las unidades Hounsfield (HU) en unidades de mineral óseo. Estos fantomas contienen varias concentraciones de material con

características de atenuación de rayos X similares a las del hueso. A partir de la regresión de atenuación y concentración de la sustancia de calibración, la atenuación medida en el hueso trabecular puede convertir de unidades HU a equivalentes de mineral óseos en  $\text{mg}/\text{cm}^3$  (Adams, 2009). La densidad mineral ósea trabecular se considera normal cuando la densidad es  $> 120 \text{ mg}/\text{cm}^3$ , osteopenia entre  $80$  y  $120 \text{ mg}/\text{cm}^3$  y cuando sea  $< 80 \text{ mg}/\text{cm}^3$  se diagnostica como osteoporosis (García–Concha, 2015).

A diferencia de la tomografía, la resonancia magnética (MR) se basa en la absorción y emisión de energía de radiofrecuencia (RF) por núcleos de hidrógeno (contenidos en gran cantidad en agua y grasa) bajo la influencia de un campo magnético externo aplicado ( $1,5\text{--}3 \text{ T}$ ), resultando adecuada para el seguimiento a largo plazo y para monitorear la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Al estudiar la composición ósea, variaciones en la secuencia de pulsos RF son utilizados para diferenciar entre tejido adiposo (tiempo de relajación T1 corto y T2 largo) y masa libre de grasa. Además, la posibilidad de estudiar la red trabecular (in vivo e in vitro con resoluciones de hasta  $78 \mu\text{m}$  y espesores de  $\sim 300 \mu\text{m}$ ) amplió el uso de la resonancia magnética para la investigación de los mecanismos del debilitamiento óseo relacionado con la edad/enfermedad por medio de diferentes enfoques (imágenes ponderadas en T1 y T2, de desplazamiento químico, espectroscopía, entre otras), permitiendo investigar la composición y estado de los huesos.

### Figura 1.12

*Mapa PDFF de la columna lumbar en una mujer sana (izquierda), osteopénica (centro) y osteoporótica (derecha)*



*Nota.* Adaptada de Fig. 6 en (Karampinos y col., 2017).

En especial, la espectroscopia de resonancia magnética (MRS) y la resonancia magnética de agua y grasa basada en la codificación de desplazamiento químico (CSE–MRI), permiten la evaluación cuantitativa del compartimento óseo no–mineralizado mediante la

extracción de la fracción de grasa de la médula ósea (BMFF), como así también, de la fracción grasa de la densidad protónica (PDFF); siendo esta última útil en la diferenciación de fracturas osteoporóticas frente a patológicas, lo cual es de gran relevancia clínica y asociándose un BMFF elevado en sujetos con osteoporosis y correlaciones negativas que indican un aumento del BMFF con pérdida de DMO. Es decir, la composición de la médula ósea se desplaza hacia la presencia de adipocitos tanto con el aumento de la edad como con la osteoporosis. La Figura 1.12 presenta un mapa PDFF de la columna lumbar en una mujer sana de 74 años (columna izquierda), una mujer osteopélica de 57 años (columna central) y una mujer osteoporótica de 59 años (columna derecha) (Gerri y col, 2018; Sollman y col., 2020).

El ultrasonido cuantitativo (QUS) es otro método de diagnóstico alternativo no-invasivo de bajo costo, portabilidad y ausencia de radiación ionizante. Analiza las interacciones entre los ultrasonidos ( $f = 200 \text{ kHz} - 1,5 \text{ MHz}$ ) y el tejido óseo y la propagación de las ondas mecánicas, través del hueso cortical y trabecular, reflejando la anisotropía estructural del hueso, permitiendo deducir propiedades mecánicas, brindando una visión complementaria a la proporcionada por las técnicas densitométricas. Sin embargo, la reproducibilidad de los resultados y la comparación de mediciones es difícil y, a veces, engañosa; principalmente debido a la diversidad tecnológicas de los equipos y métodos de calibración asociados. Generalmente, se aplica a sitios esqueléticos periféricos, incluida la metáfisis distal de la falange, el calcáneo, el radio y la tibia; sin embargo, el único sitio de medición validado en el manejo de la osteoporosis es el talón (Guerrero y col., 2018).

### **1.6. Factores de riesgo asociados a la osteoporosis**

De acuerdo a datos relevados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la osteoporosis es el segundo problema de salud luego de las enfermedades cardiovasculares (Torresani, 2006), siendo de suma importancia la determinación de la prevalencia de factores de riesgo modificables asociados al desarrollo de la enfermedad, los cuales pueden contribuir a la prevención de la misma. La osteoporosis tiene un alto impacto en la calidad de vida de las personas debido a que muchas pierden su independencia luego de haber sufrido una fractura, debiendo ser derivado a algún tipo de institución para su cuidado o ven reducida su movilidad debido a la misma. Existen evidencias que la tasa de mortalidad a causa de operaciones por fracturas de cadera, puede oscilar entre 1 y 5% y la mortalidad total durante el primer año de la fractura ronda el 25% (Lips, 2004).

La identificación de los factores de riesgo ha sido realizada por medio de estudios epidemiológicos, identificado múltiples marcadores y factores de riesgo que pueden conllevar a una mayor probabilidad en el desarrollo de osteoporosis (Hermoso de Mendoza, 2003). Varios



de estos factores son presentados en la Tabla 1.1, de acuerdo al tipo de factor, junto a sus características asociadas.

**Tabla 1.1**

*Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis*

<i>Tipo de factor de riesgo</i>	<i>Características principales</i>
Genéticos o constitucionales	Edad, sexo, historial personal de fractura, raza o antecedentes familiares
Estilo de vida y nutrición	Déficit de calcio y/o vitamina D, sedentarismo, bajo IMC, tabaquismo, alcoholismo o nutrición no-equilibrada
Déficit hormonal	Menarquía tardía, amenorrea prolongada, menopausia precoz, hipogonadismo, entre otras.
Tratamiento farmacológico crónico	Glucocorticoide, Litio, Heparina, quimioterapia, tiroxina, entre otros.
Patologías que afectan el metabolismo óseo	Enfermedades endócrinas, renales, hematológicas, inflamatorias crónicas y otras (EPOC, EM, entre otras); como así también, alteraciones de la absorción intestinal y hepáticas crónicas.

*Nota.* Adaptada de Tabla 2 en (Hermoso de Mendoza, 2003)

Los factores de riesgo de osteoporosis pueden clasificarse en dos grandes grupos: no-modificables y modificables. Dentro del espectro de los factores no-modificables, la falta de estrógenos presente en la menopausia produce una pérdida masa ósea; acelerándose en el caso de la menopausia natural o quirúrgica (~ 3% anual). Mientras que la menarquía tardía (> 16 años) aumenta el riesgo de padecer osteoporosis. Por otro lado, fracturas previas en la infancia aumenta el riesgo de presentar nuevas fracturas (de 1,5 a 9,5 veces), en función de la edad y característica de las fracturas. Aunque, también, la herencia es uno de los factores determinantes, aún sin ningún otro factor de riesgo (Torresani, 2006; Aguilera-Barreiro y col., 2013). En cuanto a los factores modificables, estos resultan ser de mayor interés, ya que en ellos es posible actuar de forma preventiva, dado que pueden ser alterados o eliminados a través de intervenciones y cambios en el estilo de vida. En mujeres, el consumo de tabaco disminuye el nivel de hormonas activas (como la estrona y estriol); mientras que el consumo de alcohol (> 100 gr/día) afecta el metabolismo del hueso e incrementa el riesgo de fractura por trauma. En cuanto al peso corporal, las personas con un IMC < 20 kg/m<sup>2</sup> poseen el doble de riesgo de sufrir fractura. Sin embargo, la ingesta de calcio (1300 mg/día, para mujeres posmenopáusicas) y vitamina D (absorción activa del calcio) disminuye el riesgo de fractura. Además, la actividad física estimula la formación ósea, siendo una de las actividades más importantes en la prevención de la osteoporosis, asociado a un óptimo consumo de calcio (Torresani, 2006; Aguilera-Barreiro y col., 2013).

### **1.7. La osteoporosis como problema mundial y local**

En la actualidad, uno de los grandes problemas que enfrenta el mundo es el envejecimiento poblacional; destacándose dentro de los problemas de salud más comunes la osteoporosis, la cual ha sido catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las epidemias del siglo XXI, afectando a más de 200 millones de personas en todo el mundo; siendo una enfermedad prevalente, donde su correcto estudio y tratamiento requiere de un abordaje multidisciplinario (Clynes y col., 2020). Se estima que una de cada tres mujeres mayores de 50 años sufrirá al menos una fractura relacionada con osteoporosis a lo largo de su vida; mientras que, aquellas que sobrevivan hasta los 85 años, aproximadamente un 50% tendrá alguna vez una fractura relacionada la enfermedad. Por otro lado, el 25% de estas desarrollará una anomalía de la columna vertebral y el 15% podría sufrir eventuales fracturas de cadera. Es que, independientemente de las diferencias fisiológicas, nutricionales y hormonales entre hombres y mujeres; la osteoporosis afecta principalmente a estas últimas, y en una mayor proporción en comparación con el cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares o artritis (Francis Jarrosay y col., 2006).

En países desarrollados como los Estados Unidos o Reino Unido, la carga económica de las fracturas relacionadas con la osteoporosis ronda aproximadamente los u\$s 17,9 y £ 4 billones (sistema americano), respectivamente; aunque, en toda Europa, representó un costo de ~ € 37 billones (Clynes y col., 2020); lo que representa aproximadamente la totalidad del gasto público destinado por nuestro país a sanidad durante el año 2021 (Datosmacro, 2022). En general, la incidencia de las fracturas de cadera aumenta exponencialmente con el avance de la edad, siendo el doble en mujeres que hombres al superar los 50 años; aumentando la incidencia durante los meses de invierno cuando se trata de climas templados. Por otro lado, la tasa de mortalidad es significativa (31 mil muertes/año en EUA, posteriores a los 6 meses de detectada la fractura). En el caso de las fracturas en vertebras, en toda Europa se estimó una prevalencia de 12 % para los hombres y un 12 % para las mujeres de 50 a 79 años; donde la principal causa de origen es un traumatismo (hombres) y edad avanzada (mujeres). A diferencia de las fracturas de cadera, el riesgo de muerte después de una fractura vertebral aumenta con el tiempo posterior a la fractura (en RU la supervivencia a los 12 meses es del 86,5 % en el caso de mujeres) (Clynes y col., 2020). Por último, en cuanto a las comorbilidades, estas contribuyen significativamente al riesgo de mortalidad posterior a una fractura vertebral o de cadera. En particular, en Alemania, el 95 % (sobre 20 mil casos) de los adultos con osteoporosis tenían al menos una enfermedad coexistente y las probabilidades de artrosis, artritis, dolor lumbar crónico,

depresión e insuficiencia cardíaca crónica eran mayores para adultos con osteoporosis; aunque, las causas a desarrollar osteoporosis pueden ser multifactoriales (Clynes y col., 2020).

Los datos de prevalencia para osteopenia y osteoporosis en América Latina pueden resultar escasos, aún en la actualidad. Sin embargo, se han reportado variaciones en las tasas de fractura de cadera, tanto en hombres como en mujeres > de 50 años, de 53 a 443/100 mil habitantes en mujeres, y de 27 a 135/100 mil habitantes en hombres, con una relación de 2 a 3 mujeres por hombre (Clark y col., 2014). En la Argentina (población predominante blanca), se estima que la población aumentará a más de 53 millones para 2050 con 19,5 millones de personas de  $\geq 50$  años, con una proporción de género sin alteraciones (hombres/mujeres = 1/1,2) y una expectativa de vida de  $\sim 82$  años. Respecto de las fracturas de cadera, presenta una tasa media anual de  $488 \pm 86/100$  mil habitantes (relación 2,6:1); es decir, se producen más de 34 mil fracturas de cadera entre la población de edad avanzada (con una media de 90 fracturas al día). La edad promedio se estima en 82 años para las mujeres y de 79 años para los hombres, reportándose que más del 40% de los pacientes habían sufrido fracturas previas. Esta tasa es relativamente elevada comparada con otros países de la región (40–362/100 mil habitantes). En cuanto a las fracturas vertebrales, presentan una prevalencia del 16,2%. La ingesta de calcio en el país es insuficiente (un promedio de 500 mg/día) en la población adulta, además de una prevalencia de niveles deficientes/insuficientes de 25OHD ( $< 20$  ng/ml) en la población adulta mayor y relativamente alta en todas las regiones del país. Por último, para el año 2004 (último dato disponible), el costo directo del tratamiento de una fractura aguda de cadera (ingreso hospitalario, intervención quirúrgica, precio de una prótesis artificial y rehabilitación) se estimó en u\$s 5500; valor que resulta similar en países de la región y considerablemente menor que en EUA (u\$s 8500). Mientras que el tiempo medio de internación requerido es de 4–5 días en el sector privado y de 6–7 días en hospitales públicos, estableciéndose que el número de días de hospitalización por fracturas osteoporóticas es mayor en comparación con muchas otras enfermedades (Spivacow & Sánchez, 2010).

### **1.8. Motivación y objetivos de la Tesina**

Se estima que la población con edades mayores de 65 años aumenta en promedio un 1% por año y que la tasa de mortalidad que sigue a una fractura de cadera relacionada con osteoporosis es un 20% más alta dentro del primer año. Además, un 10% de las mujeres luego de una fractura se encuentra en un estado de vulnerabilidad y dependencia, requiriendo de cuidados domiciliarios en el 19% de los casos, estimando que aproximadamente un 50% puede retornar a sus actividades habituales (Schuman y col., 2007). Por otro lado, los costos directos

e indirectos que genera esta patología son relativamente elevados, resultando necesario elaborar pautas de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis (y sus estadios previos) que permitan atenuar los efectos sobre la salud pública, desde el punto de vista médico, social y/o económico. Sin embargo, existen pocos datos epidemiológicos a nivel regional y/o local relacionados con factores de riesgos que produzcan impacto sobre la densidad mineral ósea, los cuales pueden ser factibles de modificar y evitarse.

### **1.8.1. Objetivo general**

El Plan de Trabajo propone esencialmente actividades en miras a determinar la incidencia de diversos factores de riesgo relacionados con hábitos de vida que generan predisposición a la osteoporosis, en mujeres mayores de 40 años que asistan al Centro de Densitometría Ósea de la localidad de Arias (Cba).

### **1.8.2. Objetivos específicos**

- *Caracterización de la densidad mineral ósea.* Implementar la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual para la determinación de la densidad mineral ósea a nivel de cadera y columna lumbar en mujeres posmenopáusicas.
- *Relevamiento poblacional.* Implementar encuestas no-estructuradas para recabar información relacionada con la anatomía, fisiología y hábitos de vida de mujeres posmenopáusicas.
- *Modelado de la densidad mineral ósea.* Desarrollar un modelo de regresión lineal que establezca la relación entre la densidad mineral ósea a nivel de cadera y columna lumbar, evaluando distintos factores de riesgo y/o hábitos de vida. Analizar y determinar qué factores de riesgos presentan mayor influencia sobre la densidad mineral ósea.
- *Modelado del riesgo de fractura.* Emplear modelos de evaluación del riesgo de fractura de cadera y osteoporótica, en un grupo de mujeres con diagnóstico confirmado de osteopenia.

## **1.9. Ordenamiento de la Tesina**

Este trabajo de Tesina ha sido ordenado en 5 capítulos. En el Capítulo 2, “Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis” se describen diversos factores de riesgos, según sean estos modificables o no, y que se asocian con el desarrollo de la osteoporosis. El Capítulo 3, “Materiales y métodos”, describe la medición de la densidad mineral ósea y se realiza una descripción del modelo de evaluación del riesgo de fracturas FRAX<sup>®</sup> y de los métodos estadísticos empleados. En el Capítulo 4, “Resultados y discusión”, se presentan los resultados obtenidos a través de las encuestas realizadas a las mujeres concurrentes al servicio de

Densitometría Ósea de la localidad de Arias, relacionados con la densidad mineral ósea y la evaluación de la probabilidad del riesgo de fractura mayor y de cadera. Por último, en el Capítulo 5, “Conclusiones” se exponen las principales conclusiones obtenidas del análisis de los resultados.

## Capítulo 2

### FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA OSTEOPOROSIS

Los factores de riesgo se relacionan con hábitos, condiciones o características de un individuo que predisponen al desarrollo de una enfermedad, aunque esto no significa que todas las personas que presentan factores de riesgo puedan padecerla. En el caso de la osteoporosis, los factores de riesgo pueden clasificarse en no-modificable y modificable. Este último reviste de gran interés dado que pueden ser modificados o eliminados a través de intervenciones y cambios en el estilo de vida de la persona, permitiendo actuar de forma preventiva. En este capítulo se proporciona una descripción general de resultados más que una descripción detallada de los diversos factores de riesgos relacionados con la osteoporosis.

#### 2.1. Factores de riesgos modificables

##### 2.1.1. Peso corporal

El índice de masa corporal (IMC) es un valor definido derivado del peso y la altura de un individuo adulto, que se emplea para cuantificar la cantidad de masa tisular (músculo, grasa y hueso), y que se emplea para categorizar a la persona según posea bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad. La división de las distintas categorías del IMC se presenta en la Tabla 2.1 (Asomaning y col., 2006). En individuos con peso normal, el peso corporal consiste principalmente en masa grasa (MG) y masa magra (MM), constituida por órganos internos, tejidos musculares y tejidos óseos; donde la masa grasa representa aproximadamente un 16–25% del peso corporal total y la masa magra el resto (Wu & Du, 2016). Por otro lado, la grasa corporal puede considerarse como un factor amortiguante durante una caída, previniendo posibles fracturas (Asomaning y col., 2006).

**Tabla 2.1**

*Categorías del índice de masa corporal*

Índice de masa corporal	Rango [kg/m <sup>2</sup> ]
Bajo peso	< 18
Peso normal	18,5–24,9
Sobrepeso	25–29,9
Obesidad	>30

Obesidad grado I	30–34,5
Obesidad grado II	35–39,9
Obesidad grado III o severa	≥ 40

Se estima que la correlación entre MM y DMO resulta significativamente mayor en hombres que en mujeres, y el impacto de MG en la DMO es más prominente en mujeres posmenopáusicas, el cual es un predictor relevante del valor de DMO en este tipo de mujeres. Por otro lado, la masa ósea también se relaciona con la MG y MM. Se ha establecido que un aumento en el IMC tiene un impacto protector en la densidad ósea, y que las personas con sobrepeso moderado tenían valores de DMO elevados, indicando que el IMC y el aumento de peso pueden estar relacionados con la DMO. Además, el aumento de peso corporal se correlaciona con alteraciones endocrinas, que pueden influir positivamente en el metabolismo óseo de manera directa o indirecta. En particular, resulta probable que un bajo peso corporal o IMC predispongan a las mujeres posmenopáusicas a una masa ósea baja y rápida pérdida ósea, lo que desempeña un papel fundamental en la patogenia de la osteoporosis de las mujeres posmenopáusicas (Wu & Du, 2016).

Los estudios realizados sugieren que un valor de IMC de 26–28 kg/m<sup>2</sup> puede conferir cierta protección, mientras que un IMC de 22–24 kg/m<sup>2</sup> probablemente indique un mayor riesgo (Wu & Du, 2016). En un estudio descriptivo transversal en mujeres posmenopáusicas cubanas se estudió la relación entre el IMC y la calidad ósea, observándose que el mayor porcentaje de las mujeres con IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup> poseía mala calidad ósea, mientras que las mujeres con IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> tenían mejor calidad ósea; por lo que se pudo demostrar asociación entre la calidad ósea y el índice de masa corporal (Anesto y col., 2005). En mujeres caucásicas posmenopáusicas, el valor óptimo de IMC, con menor riesgo de osteopenia y/o osteoporosis rondaba los 27 kg/m<sup>2</sup> y el rango de IMC = 25–30 kg/m<sup>2</sup> poseía el mayor valor de DMO medido en las vértebras L1–L4 (Skrzek y col., 2014).

### 2.1.2. Consumo de vitamina D<sub>3</sub> y exposición solar

La vitamina D es popularmente conocida como 'la vitamina del sol'. Es una molécula lipofílica con baja solubilidad acuosa que necesita unirse con proteínas para ser transportada en la circulación sanguínea. La principal de ellas es la GC-globulina (VDBP), que se une a los metabolitos de la vitamina D (con mayor afinidad por el 25-OHD), ligando cerca de un 90% de su concentración circulante. Por otro lado, la albúmina se une al ~ 10% restante (alta concentración en sangre, pero con afinidad mucho menor por la 25-OHD). Mientras que una pequeña fracción (< 0,1% del total) circula en forma libre, no ligada (Quesada Gómez & Heureux, 2019).

Resulta esencial para el desarrollo y preservación de los huesos dado que contribuye a la absorción de calcio de los alimentos en el intestino, asegurando la correcta renovación y mineralización del tejido óseo (Dawson–Hughes, 2006). Niveles adecuados de vitamina D se obtienen a través de la dieta y fundamentalmente de la exposición solar, realizando un proceso parecido a la fotosíntesis. Sin embargo, es importante destacar que la presencia de UVB ( $\lambda = 290\text{--}315\text{ nm}$ ), principalmente provenientes del sol, representan la principal fuente de Vitamina D. Ellos inducen la fotólisis del 7–dehidrocolesterol en provitamina D<sub>3</sub>, en las células de las capas profundas de la epidermis. Esta provitamina D<sub>3</sub> bajo la influencia de la temperatura se isomeriza luego en vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol. Sin embargo, es importante destacar que la presencia de UVB depende del ángulo entre el sol y la superficie de la tierra y por lo tanto, de la latitud y altitud. Por tal motivo, el “sol invernal” no permite la síntesis de vitamina D<sub>3</sub>, excepto en lugares con una altitud adecuada (Souberbielle, 2011).

Factores ambientales como la polución y la nubosidad afectan la disponibilidad de radiación UVB. Por otra parte, para el mismo tiempo de exposición UVB, la síntesis cutánea de vitamina D<sub>3</sub> varía significativamente de un sujeto a otro. A fin de sintetizar la misma cantidad de vitamina D<sub>3</sub>, una persona de piel oscura necesita estar expuesta durante un periodo más prolongado que otra de piel blanca. En forma similar, con el aumento de la edad se engrosan las capas externas de la piel y se reducen las reservas cutáneas de 7–dehidrocolesterol. El uso de cremas solares con un índice de protección mayor a 10–15, inhibe la síntesis de vitamina D. En cambio, el uso de ropa que cubra todo o la mayoría del cuerpo hacen imposible la síntesis de vitamina D<sub>3</sub>, incluso en países con abundante luz solar (Souberbielle, 2011).

La vitamina D originada en la piel se denomina vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol), mientras que la adquirida por alimentos, vitamina D<sub>3</sub> o Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol). Posteriormente a la absorción o a la producción en la piel, la vitamina es metabolizada en el hígado a 25–hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25–(OH)D<sub>3</sub>) y, luego, el riñón la transforma a su forma activa, 1,25–dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25–(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Esta última interactúa con su receptor nuclear (VDR) en el intestino y hueso para mantener la homeostasis cálcica (Pozzo, 2005). En cambio, la vitamina D proveniente de alimentos o de suplementos medicinales, es absorbida en el intestino delgado, en combinación con sales biliares y ácidos grasos libres. Cualquier enfermedad que produzca mal absorción, dietas que excluyan lípidos o fármacos que eviten la absorción de grasas, pueden producir efectos negativos en la absorción intestinal de la vitamina D (Souberbielle, 2011). También se encuentra disponible en numerosos alimentos (productos lácteos, carnes grasas, vegetales de hoja verde oscura, aceite de oliva, salmón, productos elaborados con soja, como el tofu, frutos secos y frutas como el aguacate). El calcio y la vitamina D son fundamentales en



la etapa de crecimiento y desarrollo, del mismo modo que la gestación y la lactancia, por la mayor necesidad de estos nutrientes (NIH, 2022).

Se estima que el nivel mínimo de 25-hidroxivitamina D en sangre óptimo para prevenir fracturas es 70–80 nmol/l. Para alcanzar este nivel, un anciano (hombre o mujer) promedio necesita una ingesta diaria de vitamina D de ~800–1000 UI/día (20–25 µg/día), donde 1 UI ≡ 0,025 µg de colecalciferol/ergocalciferol. Esta ingesta diaria es aproximadamente dos veces la ingesta recomendada en la mayoría de los países (Dawson–Hugues, 2006). La deficiencia de vitamina D en adultos mayores es un problema de escala mundial. En Argentina y en particular, en ancianos institucionalizados, durante el invierno y a lo largo del país, existe insuficiencia de vitamina D en adultos mayores ambulatorios sanos atribuible al desarrollo de la vida en el interior de casas o departamentos, y a la escasa ingesta en alimentos ricos y/o fortificados con vitamina D, siendo los más afectados los sujetos que pertenecen a una clase social baja (Plantalech, 2005). Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en adultos > de 65 años fueron menores en el sur del país, mayores en el norte e intermedios en la región central (Oliveri y col., 2005). Por otro lado, algunos datos obtenidos principalmente de estudios observacionales sugieren una relación positiva entre la ingesta de vitamina D y la densidad de mineralización ósea en adolescentes y adultos jóvenes, lo que es interesante en términos de la optimización de la masa ósea pico. (Souberbielle, 2011).

### **2.1.3. Sedentarismo**

La actividad física tiene una incidencia directa sobre el tejido óseo a través de las tensiones provocadas en el hueso durante la realización del ejercicio físico (Del Río Barquero y Roig Vilaseca, 2001). Dentro de ciertos límites, el tejido óseo tiene la capacidad de modificar su resistencia en respuesta a cambios en el estrés mecánico. Cuando se somete el hueso a tensión, se fortalece gracias al aumento del depósito de sales minerales y de la producción de fibras colágenas por los osteoblastos. Sin el estrés mecánico, la remodelación del hueso no es normal debido a que la resorción se produce con mayor rapidez que la formación ósea (Tortora & Derrickson, 2008). Los beneficios del ejercicio físico sobre la densidad ósea se producen, sobre todo, en las primeras décadas de vida, disminuyendo con el correr de los años y en especial, luego de los 50 años. El ejercicio físico durante la infancia y la adolescencia produce un aumento considerable de la masa ósea respecto del realizado a edad adulta; en mujeres, el periodo óptimo de adquisición del pico de masa ósea se realiza hasta los dos años posteriores a la menarquia. Con el mantenimiento de la actividad física a lo largo de la vida, los valores de DMO general y de cadera serían un 5–8% superiores a las de sus homólogos inactivos, de acuerdo a los niveles de intensidad (Bagur Calafat, 2007). De este modo, el sedentarismo,

llevado a sus máximas consecuencias para grandes periodos de inmovilización, produce un gran impacto en la generación de masa ósea (Del Río Barquero y Roig Vilaseca, 2001).

Los deportes o actividad física de mayor impacto son los más recomendables para disminuir el riesgo de padecer osteoporosis en un futuro, siendo la natación la menos aconsejada para el aumento de la densidad de masa ósea (Squillace y col., 2003). La pérdida de densidad ósea no es la misma en hombres y mujeres. Se estima que el hombre puede perder entre 1–1,5% de masa ósea por año a partir de los 50 años; mientras que, en las mujeres, esa cuantía puede empezar a producirse a partir de los 35 años. Con un aumento significativo de la densidad de masa ósea en mujeres con estilo de vida activo, principalmente durante los años de la menopausia, puede disminuirse el riesgo de fractura, no sólo manteniendo la masa ósea, sino también estimulando las habilidades neuromusculares que pueden ayudar a reducir las caídas y el impacto que éstas producen en el hueso (Stillman y col., 1986). Por otro lado, después de la menopausia el porcentaje de pérdida anual puede alcanzar el 3%. A los 5–10 años inmediatamente después de la menopausia, la pérdida de hueso trabecular se estima en un 5% anual (Bellver & Pujol, 1997).

Si bien, el ejercicio con carga o de impacto resultan ser los más adecuados, ya que favorecen a la masa ósea, se debe tener presente que estos tipos de ejercicios pueden llegar a estar contraindicados para un colectivo de edad avanzada, donde el riesgo de fractura es mayor debido a la propia instauración de la patología ósea (osteoporosis) y a la disminución de las habilidades neuromotoras. Siendo conveniente que la indicación física se realice de acuerdo a tres grupos de pacientes: personas que presentan (después de un reconocimiento médico previo y una densitometría ósea) una buena constitución ósea y no están afectados por la osteoporosis, personas donde los signos osteoporóticos están instaurados y personas que se han visto afectadas por alguna fractura ósea o cuyo riesgo de padecerla es alto (Squillace y col., 2003).

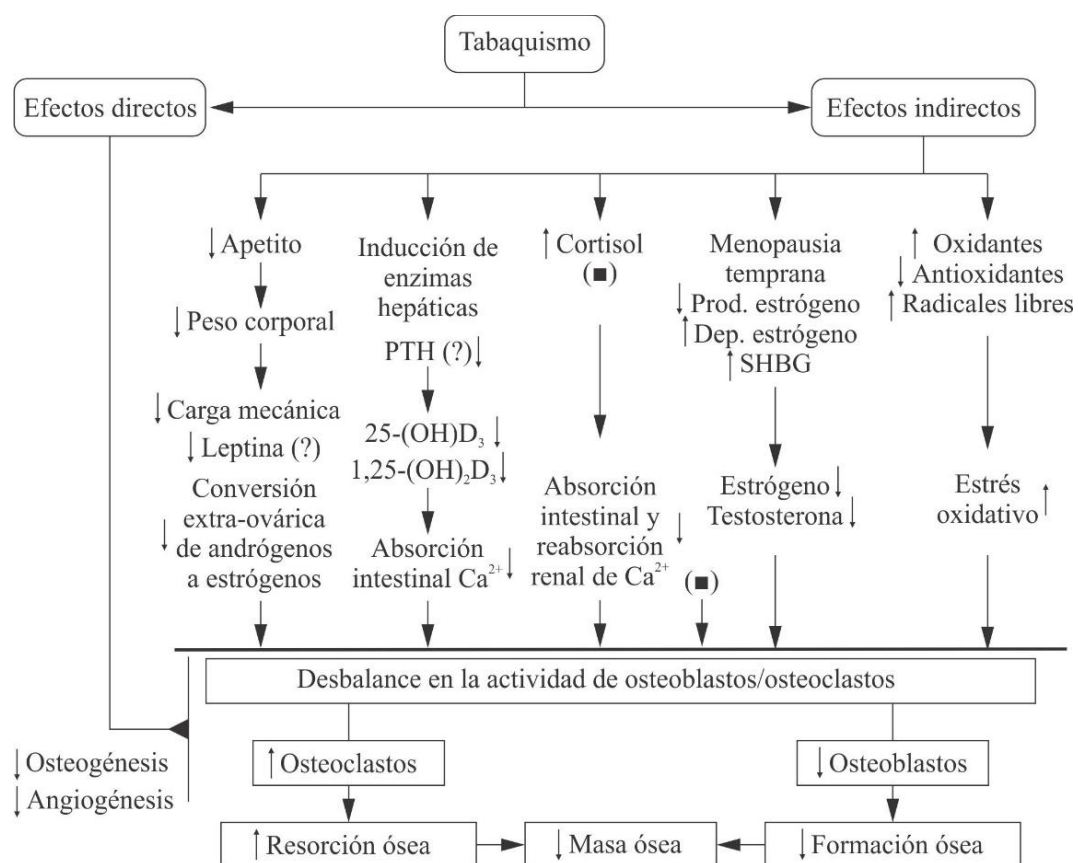
#### **2.1.4. Tabaquismo**

El consumo de tabaco es una de las mayores amenazas para la salud pública mundial y uno de los factores de riesgo más comunes que afectan la progresión de diversas enfermedades, siendo el responsable de más de 8 millones de muertes anuales, incluyéndose alrededor de 1,2 millones de muertes por exposición al humo (OMS, 2019). Además, fumar cigarrillos es el medio más aceptado para consumir tabaco. Según su condición de fumador, los fumadores se dividen en cuatro categorías: no-fumadores (< 100 cigarrillos a lo largo de su vida), fumadores leves (1–10 cigarrillos/día), fumadores moderados (11–19 cigarrillos/día) y fumadores crónicos ( $\geq 20$  cigarrillos/día) (Weng y col., 2022).

Los estudios clínicos han demostrado que los fumadores poseen una densidad mineral ósea significativamente más baja que los no-fumadores, y la pérdida ósea acumulada puede aumentar el riesgo de fractura de cadera a lo largo de su vida en un 50%; sumado al desequilibrio en el recambio óseo, que contribuye a la reducción de masa y longitud ósea, aumento del riesgo de fractura y deterioro de la función muscular (Weng y col., 2022). Los adultos mayores (fumadores) tienen 30–40% más de probabilidad de fractura en cadera que los no-fumadores de la misma edad (AACO, 2010). Si bien, dejar el hábito es la mejor estrategia para atenuar la influencia perjudicial del tabaquismo sobre el metabolismo óseo, las intervenciones actuales resultan ineficientes. Sin embargo, por otro lado, los efectos específicos y los mecanismos moleculares del tabaquismo sobre el metabolismo óseo y el desarrollo de la osteoporosis no resultan claros actualmente (Weng y col., 2022).

**Figura 2.1**

*Mecanismos fisiopatológicos asociados con la pérdida ósea en fumadores*



*Nota.* Adaptada de Fig. 1 en (Al-Bashaireh y col., 2018).

En la Figura 2.1 se presentan diversos mecanismos fisiopatológicos que producen pérdida de masa ósea asociados al tabaquismo, aunque algunos de ellos continúan sin ser esclarecidos (falta de estudios apropiados y algunos hallazgos contradictorios); aunque es posible dividir estos mecanismos en directos e indirectos (Al-Bashaireh y col., 2018; Weng y

col., 2022). Varios mecanismos de acción indirecta han sido identificados. Usualmente, los fumadores poseen bajo peso corporal y bajo índice de masa corporal respecto de los no-fumadores, debido probablemente al efecto supresor de la nicotina sobre el apetito; a su vez, el bajo peso puede asociarse con una disminución del efecto de la carga mecánica necesaria para mejorar la osteogénesis, reducción en la conversión extra-ovárica de andrógenos a estrógenos relacionado con la menor cantidad de tejido grado o con bajos niveles de leptina (Al-Bashaireh y col., 2018). Además, la disfunción endotelial por la nicotina, se produce por la presencia de gran cantidad de radicales libres en el humo del tabaco, uno de ellos, el anión superóxido, pueden degradar el óxido nítrico (potente vasodilatador) liberado del endotelio. El óxido nítrico tiene importancia en el proceso de remodelado óseo porque estimula la producción de osteoblastos y modula la función osteoblástica (Algañaraz, 2003).

El tabaquismo también produce efectos a nivel hormonal. El eje hormonal paratiroidea (PTH)-vitamina D juega un papel integral en la homeostasis del calcio y la mineralización ósea, ya que la PTH regula el calcio ionizado sérico a través de la alteración de la reabsorción ósea y la reabsorción renal de calcio; mientras que, la forma activa de la vitamina D regula la absorción intestinal de calcio. En fumadores, los niveles de 25-(OH)D<sub>3</sub> y 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> puede estar relacionado con la disminución de la ingesta de vitamina D, por inducción de la enzima hepática que mejora el metabolismo hepático de los metabolitos de la vitamina o por la supresión de la liberación de PTH. Sin embargo, el efecto de la supresión de esta última aún no es lo suficientemente claro (Weng y col., 2022). Por otro lado, fumar aumenta el nivel de cortisol, lo que conlleva al hipercortisolismo en fumadores crónicos, produciendo una disminución de la masa ósea debido a la alteración de la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, o por medio de la alteración de la absorción gastrointestinal y reabsorción renal de calcio (Al-Bashaireh y col., 2018). Por último, en cuanto a hormonas gonadales, es sabido que el estrógeno suprime la resorción, mientras que la testosterona posee un efecto directo sobre el hueso a través de los receptores de andrógenos presentes en los osteoblastos que mejoran la proliferación ósea. Aunque, también interviene de forma indirecta a través de la aromatización. Particularmente en mujeres, fumar tabaco mejora el metabolismo de los estrógenos, resultando en un nivel más bajo de estradiol. Sin embargo, como contrapartida, suelen experimentar la menopausia dos años antes que las no-fumadoras y tienen una menor excreción urinaria de estradiol y estríol en la fase lútea. La alteración de la producción y el metabolismo de los estrógenos se relaciona con la nicotina, cotinina y anabasina, que inhiben la enzima aromatasa de manera reversible, reduciendo la producción de estrógeno. En cambio, fumar aumenta la descomposición hepática

del estradiol a través de la  $2\alpha$ -hidroxilación, lo que conduce a la conversión irreversible de estrona en 2-metoxiestrona (metabolito inactivo) (Yoon y col., 2012; Weng y col., 2022).

La acción directa del tabaco sobre el tejido óseo se realiza sobre las principales células responsables de la remodelación ósea: osteoblastos y osteoclastos; donde los receptores implicados en las actividades de estas células son los receptores nicotínicos de acetilcolina y los receptores de andrógenos en los osteoblastos, y los receptores de hidrocarburos de arilo en los osteoblastos y los osteoclastos. En el caso de la nicotina, se une a los receptores nicotínicos de los osteoblastos. A niveles bajos, la unión aumenta la proliferación celular, mientras que a niveles más altos inhibe la producción de osteoblastos, provocando muerte celular. Además, la nicotina posee un efecto inhibitorio sobre la osteogénesis y la angiogénesis del metabolismo óseo. Por otro lado, compuestos como el benzo(a)pireno, pueden unirse a los receptores de hidrocarburo de arilo en los osteoblastos y los osteoclastos; teniendo efectos nocivos sobre el hueso (Al-Bashaireh y col., 2018).

### **2.1.5. Consumo de alcohol**

Los mecanismos por los cuales el alcohol actúa sobre el esqueleto son poco conocidos, presumiblemente a diversos factores como la dificultad de aislar: la contribución específica del alcohol sobre la salud ósea y los efectos del etanol respecto de otros factores nutricionales dentro de las bebidas alcohólicas (variables según el tipo de bebida); además, los métodos para evaluar la exposición al alcohol son inconsistentes, especialmente en estudios de observación en humanos. Adicionalmente, la definición de consumo moderado no se encuentra claramente definida. Por otro lado, también resulta difícil aislar el efecto del alcohol sobre las fracturas debido a factores no-asociados como la edad, hábitos de consumo de alcohol y el efecto del alcohol sobre las caídas. Por último, también juega un rol importante los efectos que el etanol produce sobre la población, dado que los antecedentes genéticos influyen en gran medida en el metabolismo del alcohol (Sahni & Kiel, 2015). Si bien el consumo excesivo de alcohol ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, actualmente existen datos controvertidos respecto al consumo ligero y moderado de alcohol (Godos y col., 2022).

Debido al consumo de alcohol, los alcohólicos poseen baja DMO asociada a una inhibición de la remodelación ósea por un mecanismo independiente de las hormonas calcitrópicas; Además, presentan mayor reducción sérica de  $25-(OH)D_3$  y  $1,25-(OH)_2D_3$ . Por otro lado, el alcohol también puede tener efectos nocivos sobre la homeostasis ósea a través de una mayor excreción de calcio y magnesio (Sahni & Kiel, 2015). Se sugiere que la relación entre el consumo de alcohol y salud ósea presenta una forma de *J*; con un punto de inflexión en el que se encuentra la ingesta moderada (que ofrece la máxima protección, incluso considerando

diferentes tipos de alcohol). Mas allá de este nivel, el consumo puede producir efectos negativos sobre los huesos (Wosje & Kalkwarf, 2006). El consumo de alcohol en exceso se asocia a una nutrición deficiente con una disminución del índice de masa corporal, a bajos niveles de vitamina D, y a un mayor riesgo de caídas. Los mecanismos por los que se relaciona el consumo de alcohol con el aumento de fracturas son complejos e incluyen efectos directos sobre las células óseas, e indirectos sobre el sistema endocrino, páncreas y diferentes citoquinas (4). Por otro lado, el consumo excesivo puede predisponer a la producción de fracturas asociadas a traumatismos, sumado a que los alcohólicos parecen tener baja densidad ósea y anormalidades metabólicas que amenazan la salud ósea. En mujeres caucásicas con prevalencia de fracturas a lo largo de su vida (18–70 años) en tratamiento por abuso de alcohol, recuperación y abstemias, se halló que las mujeres con antecedentes de dependencia del alcohol poseían una mayor prevalencia de fracturas a lo largo de su vida, incluidos el período inicial al problema y después de la abstinencia, sugiriendo que otros factores además de la intoxicación aguda contribuyeron a la mayor prevalencia de fracturas (Sahni & Kiel, 2015).

## **2.2. Factores de riesgo no-modificables**

### **2.2.1. Edad, sexo y raza**

La pérdida de hueso se produce progresivamente con el aumento de la edad. Alrededor de los 30 años se alcanza la masa ósea máxima, produciéndose luego un período de consolidación. Se estima que alrededor de los 40 años comienza a disminuir la densidad mineral ósea de manera gradual y después de los 50 años, aumenta considerablemente, especialmente en mujeres, ya que coincide con la época de la menopausia (Mahan & Escott–Stump, 2001). El incremento de la edad se asocia a una progresiva disminución de la densidad mineral ósea y a un aumento del riesgo de caídas. La probabilidad de sufrir una fractura aumenta exponencialmente a partir de los 50 años. En general, entre los 65–85 años se encuentra el período de mayor incidencia de fracturas, destacándose las fracturas de radio distal (65–67 años), fractura de vértebras (73–75 años), y de cadera (80–85 años) (Gallo Vallejo y col., 2014).

Las mujeres son mucho más propensas a desarrollar osteoporosis que los hombres, sobre todo en mujeres menopaúsicas, debido a que su cuerpo produce menos estrógenos. Esta hormona contribuye a la supervivencia de los osteoblastos e inclina el equilibrio de la remodelación ósea en favor de la formación ósea (Cooper, 2007). La influencia de la herencia, raza y sexo sobre la incidencia de la osteoporosis puede explicarse en parte por sus efectos sobre la densidad ósea inicial. Las personas de raza negra poseen una mayor densidad ósea inicial, lo que explica la menor cantidad de fracturas osteoporóticas que las de raza blanca o

asiática. Además, de poseer una mayor resistencia a los efectos de reabsorción ósea de la hormona paratiroidea y de la  $1,25-(OH)_2D_3$  (Cervera Catalán y col., 2021).

En cuanto al sexo, los hombres presentan mayor densidad mineral ósea que las mujeres de la misma raza, teniendo estas últimas una incidencia de fracturas entre dos y tres veces superior respecto de los hombres. Por otro lado, las mujeres de raza blanca caucásicas presentan una mayor incidencia de fracturas que las hispanas y las afroamericanas. También existen diferencias anatómicas en el fémur que condicionan un mayor riesgo de fractura tras una caída (Mas, 2015).

### **2.2.2. Genética y heredabilidad**

Varios genes se encuentran involucrados en el control de la osteogénesis al actuar sobre las células blanco de una manera muy compleja. Dado que la osteoporosis es una enfermedad poligénica multifactorial, cuya etiología está influenciada por una variedad de factores ambientales como la edad, nutrición y origen étnico; los determinantes genéticos se encuentran influenciados por factores hormonales, ambientales y nutricionales. En el caso de mujeres en menopausia se relaciona con la deficiencia de estrógeno. Como varios factores ambientales afectan la DMO, la heredabilidad de la DMO a nivel de columna y cadera se ha estimado entre 70 y 85%. Además, se estima que la susceptibilidad a la osteoporosis tiene una fuerte contribución genética, y que los genes representan alrededor del 25 % de la varianza en términos de susceptibilidad a las fracturas osteoporóticas, del 25 % al 54 % para las fracturas de muñeca y hasta el 48 % para fracturas de cadera. Sin embargo, el riesgo de fractura está influenciado por una serie de factores fisiológicos diversos (disminución de la DMO con la edad, equilibrio, cognición, entre otras), siendo cada uno de estos factores controlados genéticamente al menos parcialmente (Al Anouti y col., 2019).

Se han reportado resultados contradictorios con respecto a la heredabilidad de las fracturas, indicando que los antecedentes familiares de fracturas son un factor de riesgo de fracturas independientemente de la DMO y posiblemente motivado por factores genéticos. Por ejemplo, en mujeres estadounidenses posmenopáusicas y sus familiares de primer grado, la heredabilidad de la fractura de muñeca era ~25 %, mientras que en gemelas británicas la heredabilidad de tipo de fractura se estimó en ~54%. Sin embargo, en gemelos ancianos finlandeses de Finlandia la evidencia no sugirió que las fracturas eran hereditarias. Lo que puede explicarse con una disminución de la heredabilidad de la fractura con la edad a medida que los factores ambientales se vuelven más importantes (Ralston & Uitterlinden, 2010).

El estudio de DMO en gemelas monocigotas y dicigotas menopáusicas de raza predominante blanca reveló que la concordancia de la DMO de columna vertebral y cuello

femoral es mayor en monocigotas que en dicigotas (6–8:1), estimándose que la heredabilidad de las fracturas por sí misma oscila entre 25–35% (Slemenda y col., 1996). La alta correlación de la DMO por sitio anatómico entre diferentes muestras de abuelas, madres y nietas mexicanas de raza mestiza (grupo étnico dominante) indicó una enorme influencia genética en la mineralización ósea; observándose, además, una importante asociación en la DMO de caderas entre abuelas y madres; y entre madres y nietas. Los hallazgos de diferencias en la predicción entre diferentes sitios anatómicos sugieren la influencia de factores genéticos (Lascano–Ponce y col., 2009). Por otro lado, el estudio en familias españolas con al menos diez individuos vivos distribuidos en tres o más generaciones, indicó una heredabilidad significativa de DMO del cuello femoral y columna vertebral y de las propiedades de resistencia ósea, donde se observó una fuerte y significativa correlación genética entre las diversas localizaciones de DMO y los estados afectos (principalmente en el estado fenotípico de baja masa ósea/osteopenia) (Hernández de Sosa, 2016).

Por último, diferentes cambios genéticos pueden ser la base de las enfermedades, donde las variaciones estructurales (incluidas deleciones o cambios de pares de bases), pueden variar desde mutaciones importantes del material genético hasta polimorfismos de nucleótido único (SNP) y mutaciones que afectan a 1 par de bases, junto con variaciones estructurales que comprenden inserciones y deleciones de diferentes tamaños en todo el genoma. Es conocido que existe una multitud de mutaciones que derivan en la presencia de fragilidad ósea, incluidas formas familiares de osteoporosis, como la osteogénesis imperfecta y otros trastornos óseos (Ralston & Uitterlinden, 2010). En la Tabla 2.2 se mencionan y describen de algunos trastornos óseos monogénicos y los genes involucrados en su patología.

**Tabla 2.2**

*Trastornos óseos y genes involucrados*

<i>Enfermedad</i>	<i>Descripción</i>	<i>Gen involucrado</i>
Osteoporosis imperfecta	Los huesos se fracturan con facilidad	COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1, CRTAP, PRH1/LEPRE1 y WNT1
Osteoporosis temprana		WNT1
Raquitismo	Deficiencia extrema y prolongada de vitamina D	CYP3A4, CYP27B1 y VDR
Osteoporosis ligada al cromosoma X	Displasia ósea primaria con disminución de DMO	PLS3
Pseudohipotiroidismo	El cuerpo no responde a la hormona paratiroidea	GNAS
Hipofosfatasa	Defecto en la mineralización de huesos y dientes	TNS/ALPL



Enfermedad de Albers–Schönberg	Incremento en la densidad ósea, secundario al desbalance en la resorción ósea.	CLCN7
--------------------------------	--	-------

*Nota.* Adaptada de Tabla 1 en (Ralston & Uitterlinden, 2010).

### 2.2.3 Menopausia e histerectomía

Supone la condición de riesgo más importante para esta enfermedad. En occidente, la edad inicial de la menopausia se estima en los 48 años con una esperanza de vida mayor a los 80 años. Se observa que la mujer pasa más de la tercera parte de su vida dentro de esta etapa, lo que justifica el aumento de la prevalencia de osteoporosis. Las mujeres alcanzan la masa ósea máxima entre los 25–30 años, cuando el esqueleto ha dejado de crecer y los huesos son más fuertes y gruesos (Hermoso de Mendoza, 2003).

La ausencia de estrógeno en la menopausia es uno de los factores que no pueden ser alterados (Cummings y col., 1995). La pérdida de la menstruación a cualquier edad es un factor importante que determina el riesgo de osteoporosis en las mujeres. La menopausia natural o quirúrgica acelera la pérdida ósea a razón de un 2–3% anual (Mahan & Escott–Stump, 2001). La pérdida ósea en la osteoporosis posmenopáusica se debe a un desequilibrio entre la cantidad de mineral y matriz extraída y que posteriormente se incorpora a cada cavidad erosionada, de manera que la masa esquelética disminuye progresivamente con cada evento de remodelación. La tasa de pérdida ósea aumenta con la aceleración del recambio óseo. Por el contrario, una disminución en el recambio disminuirá la tasa de pérdida ósea, incluso cuando el equilibrio entre la formación y reabsorción en cada sitio de remodelación no se vea afectado. Por lo tanto, la deficiencia de estrógeno aumenta el recambio óseo e induce un desequilibrio entre reabsorción y formación, acelerando las pérdidas esqueléticas (Kanis, 1996), y que con el avance de los años puede avanzar derivar a la osteoporosis. Si la masa ósea máxima antes de la menopausia es menor a la ideal, cualquier pérdida ósea que ocurra alrededor de la menopausia puede resultar en osteoporosis. También, durante la perimenopausia (el periodo de dos a ocho años antes de la menopausia), cuando la menstruación se vuelve irregular, el nivel de estrógeno puede comenzar a disminuir y causar una pérdida rápida de masa ósea (Contreras y col., 2001).

### 2.2.4 Tratamiento con fármacos

Diversos medicamentos contribuyen a la osteoporosis al interferir en la absorción de calcio o al favorecer activamente la pérdida de calcio del hueso (Mahan & Escott–Stump, 2001). Las enfermedades tiroideas son patologías endocrinas asociadas con la osteoporosis. Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo durante la infancia y en el mantenimiento del hueso en la edad adulta. En el caso de los adultos, se prolongan las fases del

recambio óseo generando una reducción de la actividad osteoblástica e incrementando el grosor del hueso cortical. Sin embargo, los efectos más acusados de la hormona tiroidea sobre el hueso en la edad adulta, se aprecian en el hipertiroidismo cuyo efecto sobre la remodelación y el metabolismo óseo, donde las hormonas T4 y T3 pueden estimular directamente la resorción ósea. En mujeres con hipertiroidismo, en su mayoría posmenopáusicas, se apreció que el 8% poseía una enfermedad ósea sintomática. De ellas, un 65% presentaba dolor óseo intenso o evidencias de fracturas y hasta un 75% había estado tirotóxicas por menos de un año (Naharro de Mora, 2010).

El tratamiento con hormona tiroidea en dosis suprafisiológicas provoca una pérdida acelerada de hueso. En tratamientos sustitutivos con dosis que disminuyen la tirotropina (TSH) provocan una disminución de la DMO, aunque sin evidencia de un aumento del rango de fractura (Moro Álvarez, 2001). En mujeres premenopáusicas, el tratamiento con levotiroxina, puede producir una disminución de la DMO del 12,8% en cuello femoral, del 10,1% en trocánter, sin cambios significativos en la columna lumbar. En cambio, en mujeres postmenopáusicas las dosis supresoras de hormona tiroidea provocan un aumento del remodelado con reducción de la DMO de un 9% a los 10 años de tratamiento (Moro Álvarez, 2001). Por otro lado, en pacientes con hipotiroidismo subclínico existe una alta prevalencia de pérdida de masa ósea. Aquellos tratados con tiroxina exógena, presentan osteoporosis tan solo en un 14%. Si bien no hay relación entre la dosis administrada y la pérdida de masa ósea, si puede relacionarse con los años de duración del tratamiento (López Rubio y col., 2016).

Las personas con diabetes, particularmente las de tipo I, poseen una mala calidad ósea y un mayor riesgo de fracturas. La aparición de este tipo de diabetes ocurre a una edad temprana, donde la masa ósea aún está en aumento, por lo que es probable que estos pacientes posean una masa ósea máxima más baja. Los pacientes que han presentado la enfermedad desde hace tiempo, con un control deficiente del azúcar en la sangre y que utilizan insulina, son los que presentan mayor riesgo de fracturas (NIH, 2018). En cuanto al tratamiento antidiabético, la consideración del riesgo de fractura asociada a terapias antidiabéticas es de especial relevancia en pacientes que presenten algún otro factor de riesgo asociado con la osteoporosis y fracturas, como edad avanzada, posmenopausia y complicaciones crónicas macro y microvasculares (Rozas–Moreno y col., 2017). En pacientes con diabetes mellitus II, el tratamiento con metformina incrementa discretamente la densidad mineral ósea y su efecto sobre el riesgo de fractura es neutro. Por su parte, el tratamiento con glitazonas en mujeres diabéticas con osteoporosis o alto riesgo de fractura, no es recomendado, dado que producen cambios variables

de marcadores de remodelado, descenso de la densidad mineral ósea lumbar, femoral y apendicular; duplicando el riesgo de fractura osteoporótica, especialmente en mujeres menopáusicas (Rozas–Moreno y col., 2017).

Los pacientes con hipoglucemia tratados con insulina presentan un mayor riesgo de fracturas y un aumento de la incidencia de caídas. La insulina endógena juega un papel importante en la regulación del metabolismo óseo y remodelado estimulando la diferenciación de osteoblastos y la síntesis de la matriz ósea. Se ha establecido que la insulinopenia en la diabetes mellitus tipo I, la osteopenia y la osteoporosis son complicaciones frecuentes; donde, en estos pacientes, el tratamiento intensivo con insulina consigue la estabilización de la densidad mineral ósea. Por el contrario, en la diabetes mellitus tipo II existe un estado de insulinoresistencia e hiperinsulinemia, por lo que estos pacientes poseen una mayor densidad mineral ósea; sin embargo, a pesar de ello, presentan un mayor riesgo de fractura, poniendo de relieve la naturaleza multifactorial de los efectos de la diabetes sobre el hueso (Rozas–Moreno y col., 2017).

Los glucocorticoides constituyen la causa más común de osteoporosis secundaria y la tercera causa de osteoporosis global después de la menopáusica y senil (Gallo Vallejo y col., 2014). Son fármacos utilizados como antiinflamatorios o inmunosupresores en el tratamiento de enfermedades reumáticas, autoinmunes, cutáneas, respiratorias, tumorales y en el trasplante de órganos (Espina Riera & González–Macía, 2008). La administración sistemática y de manera prolongada constituyen la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, conllevando a diferentes complicaciones como las fracturas óseas por fragilidad, sobre todo vertebrales, y la discapacidad funcional resultante; donde la pérdida ósea se produce de forma temprana en los meses siguientes a la instauración de dicha terapia en relación fundamentalmente con la dosis diaria (Gutiérrez–Polo, 2003).

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es multifactorial, debido a la acción directa de los mismos sobre el metabolismo óseo y mineral, añadiéndose el efecto catabólico sobre el músculo, originando deterioro de la masa, fuerza y resistencia muscular con un incremento de la inestabilidad y riesgo de caídas. Se debe principalmente a la acción directa que estos ejercen sobre las células óseas, disminuyendo la formación ósea y favoreciendo el aumento de la resorción, ocasionando un desequilibrio en el proceso del recambio óseo (Gutiérrez–Polo, 2003). Durante los primeros 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento con corticoides, la pérdida de masa ósea parece ser más rápida. Luego de este periodo, resulta ser lenta y gradual, aunque manteniéndose en niveles superiores a la pérdida media de masa ósea en la población normal. (Espina Riera & González–Macía, 2008). Respecto del medio de

aplicación, los inhalados y tópicos evidencian una menor incidencia, aunque sí producen un descenso de densidad mineral ósea en tratamientos continuos con dosis altas (Gallo Vallejo y col., 2014). En todos los casos, se recomienda la realización de al menos una medición de DMO al inicio del tratamiento, con el fin de conocer el estado del hueso, iniciando un tratamiento preventivo o terapéutico oportuno, repitiendo el mismo cada 6 o 12 meses con el fin de evaluar los efectos de los corticoides sobre el hueso, como así también, la eficacia de los tratamientos aplicados para combatirlos (Gutiérrez–Polo, 2003). Además, dado que estos pacientes muestran una mayor tendencia a sufrir fracturas múltiples a igual valor de DMO o a sufrirla con valores menores que los correspondientes a osteoporosis involutiva o posmenopáusica, indica una alteración no sólo de la cantidad de hueso, sino fundamentalmente de su calidad, recomendándose establecer un corte en el *T*-score menor al habitual (Gutiérrez–Polo, 2003). Luego de la suspensión del tratamiento la masa ósea se recupera parcialmente. El hecho de que estos efectos nocivos de los corticoides sobre el hueso se produzcan a corto plazo y con gran magnitud, hace imprescindible adoptar medidas de prevención y tratamiento desde el inicio de la terapia corticoidea (Espina Riera & González–Macía, 2008).

### 2.2.5. Tratamiento contra el cáncer

Los pacientes con cáncer poseen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis como resultado de complicaciones relacionadas con el tratamiento contra el cáncer. Varios tratamientos hormonales y no–hormonales pueden promover la pérdida ósea al inducir hipogonadismo, produciendo el aumento de la reabsorción ósea y el recambio óseo. La pérdida ósea puede conducir a la osteoporosis, asociándose con un mayor riesgo de fracturas, menor resistencia ósea, menor calidad de vida y mayor mortalidad (Guisa, 2006). La Tabla 2.3 presenta diversas terapias relacionadas con el tratamiento de varios tumores cancerosos.

**Tabla 2.3**

*Terapias contra el cáncer asociadas con la pérdida mineral ósea*

<i>Terapia</i>	<i>Tumor</i>
Ooforectomía	Cáncer de mama
Radiación	Varias malignidades
Quimioterapia	Varias malignidades
Orquiectomía bilateral	Cáncer de próstata
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	Cáncer de mama
Ciclofosfamida	Cáncer de mama
Metotrexato/ifosfamida	Osteosarcoma

*Nota.* Adaptada de Tabla I en (Guisa, 2006).

La pérdida ósea asociada con la terapia contra el cáncer, por lo general, es más rápida y grave que la pérdida ósea posmenopáusica en las mujeres o que la osteoporosis normal relacionada con la edad en los hombres; con tasas de pérdida mayor a diez veces lo normal. Por ejemplo, la insuficiencia ovárica secundaria a quimioterapia puede producir pérdidas de mineral ósea en la columna vertebral a razón de 8% por año. Por otro lado, la pérdida ósea en gran medida puede prevenirse, siendo fundamental un enfoque agresivo. Además, la preservación de la densidad mineral ósea debe ser un objetivo concomitante importante dentro de la terapia contra el cáncer y no debe considerarse únicamente como un medio de respaldo. Resulta de importancia la evaluación temprana de la densidad ósea y los factores de riesgo en paciente de alto riesgo, recomendándose terapias con bisfosfonatos; en conjunto, con un enfoque proactivo de la salud ósea, ayudando a mantener la DMO, minimizar el riesgo de fracturas y mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes que reciben terapia contra el cáncer (Guisa, 2006).

## Capítulo 3

---

### MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente capítulo se realiza una descripción de la encuesta empleada en la obtención de distintos datos de interés realizada a mujeres posmenopáusicas. Se describe el método empleado en la medición de la densidad mineral ósea y se realiza una descripción del modelo de evaluación del riesgo de fracturas FRAX<sup>TM</sup>. Por último, se presentan los principales métodos y modelos empleado en el análisis estadístico relacionados con la densidad mineral ósea y el riesgo absoluto de fractura en cadera.

#### 3.1. Cuestiones éticas

En este estudio se empleó como referencia la “Guía para investigaciones en salud humana” (Res. 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación, que ha sido diagramada en base a la Declaración de Helsinki (AMM, 2018); las “Pautas éticas internacionales para investigación biomédica en seres humanos (OPS y CIOMS, 2016), los “lineamientos para la buena práctica clínica” (ICH, 2001), la Declaración internacional sobre bioética y derechos humanos (UNESCO, 2005) y la Ley 25326 de protección de los datos personales, sobre la base de la autorización previa, consentimiento informado y anonimato, como base fundamental para la protección de los derechos personales de las entrevistadas. Por otro lado, debido al principio de autonomía, las entrevistadas tenían la posibilidad de participar o no en el estudio de forma voluntariamente y libre de influencia indebida, incentivo indebido o coerción; como así también, tuvieron la posibilidad de decidir poner fin al mismo, ya sea durante el inicio o transcurso de este, sin expresar motivo alguno.

#### 3.2. Encuesta

Se realizó un estudio con enfoque cuantitativo y alcance descriptivo empleando un diseño no-experimental transeccional descriptivo, considerando una muestra no-probabilística (Hernández Sampieri y col., 2014) de mujeres mayores de 30 años de edad que se realizaron controles de densitometría ósea en el Centro de Densitometría Ósea (CDO) de la localidad de Arias (Cba). Para la recolección de datos se empleó como instrumento de medición un cuestionario autoadministrado semiestructurado que indagó sobre diversos hábitos de vida de

la población bajo estudio. Por cada una variable analizada se evaluó el riesgo asociado a osteopenia y osteoporosis y se compararon la ocurrencia de los distintos factores, determinando diferentes niveles de prevalencia, empleando para la ello la distribución de frecuencias.

El estado nutricional se estimó de acuerdo al índice de masa corporal, por medio de la medición del peso y la talla, empleando la clasificación dispuesta por la Organización Mundial de la Salud. El consumo de alcohol se evaluó mediante preguntas de ocurrencia y cantidad de consumo de bebidas alcohólicas, clasificándolas como fermentadas (cerveza y vino) y no-fermentadas (fernet y whisky). En cuanto al consumo de tabaco, lácteos y vitamina D<sub>3</sub>, como así también, la realización de actividad física y la exposición solar, se obtuvieron mediante preguntas de tipo dicotómicas.

### 3.3. Muestra de estudio

La muestra bajo estudio estuvo compuesta por 110 mujeres de raza predominante caucásica aparentemente sanas que concurren voluntariamente al Servicio de Densitometría ósea (CDO), residentes de localidades del sudeste del departamento de Marco Juárez, provincia de Córdoba; tratándose, en particular, de las localidades de Arias, Cavanagh, Alejo Ledesma y Guatimozin. En la Tabla 3.1 se presentan la cantidad de mujeres encuestadas pertenecientes a cada una de ellas. Todas las participantes poseían edades en el rango de  $\geq 30$  y  $\leq 85$  años.

**Tabla 3.1**

*Cantidad de mujeres según localidad de origen*

<i>Localidad</i>	<i>N° de mujeres</i>	<i>[%]</i>
Arias	84	76,4
Alejo Ledesma	23	20,9
Cavanagh	2	1,8
Guatimozin	1	0,9

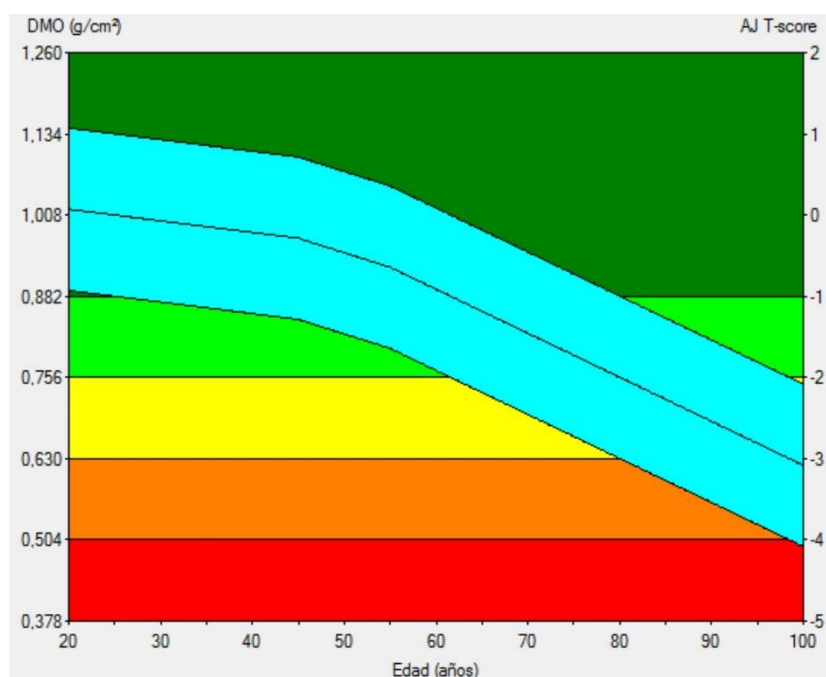
### 3.4. Adquisición de densitometrías

Se empleó un equipo de densitometría ósea DXA con generador de haz lineal (pencil-beam) y filtro de borde-*k* (GE-Healthcare Lunar DPX, N° serie: D014); acoplado a un ordenador con sistema operativo Microsoft Windows 7, sistema de adquisición por software GE Lunar 4.3E y periféricos. El equipo contaba con habilitación para uso provincial (R.U.Ge.Pre.Sa 2019, gobierno de Cba.). El tiempo estimado de exploración de columna/fémur era de 4 min, y de escaneo corporal total de 20 min. Los escaneos DXA fueron realizados utilizando procedimientos recomendados por el proveedor del equipo (Osteomedical SRL). Al momento del estudio, le fue requerido a las participantes que se quitaran todo elemento metálico que llevaran consigo, como así también el calzado antes del escaneo; se midió la altura de la

paciente empleando un estadiómetro de pared retráctil con base (altura máxima 2,2 m,  $\pm 1$  mm) y su peso mediante una balanza digital (Femmto B03, 3–180  $\overline{\text{kg}}$ ,  $\pm 100$   $\overline{\text{gr}}$ ). La posición del cuerpo se ubicó de acuerdo con las especificaciones del fabricante, dentro del campo del escáner en la mesa DXA. No fueron consideradas participantes cuyo ancho excedía el campo del escáner o cuyo peso corporal excedía los límites de la cama del escáner ( $> 100$   $\overline{\text{kg}}$ , área activa de escaneo: 60  $\times$  197 cm). El modo de escaneo y de análisis automático se utilizaron como configuración predeterminada en ambos sitios, y una técnica capacitada realizó y analizó los escaneos DXA. La región de interés (ROI) fue modificada solo si se determinó que estaba significativamente fuera de lugar. Las variables de interés de la exploración empleadas para los análisis incluyeron cadera (cuello femoral) y columna lumbar (L1–L4), ambas realizadas en una misma visita. La Figura 3.1 muestra un gráfico doble-y típico obtenido en un estudio de densitometría ósea de cadera (un gráfico similar se obtiene para la región de interés en la columna lumbar).

### Figura 3.1.

*Gráfico típico de un estudio de densitometría ósea en cadera (GE-Healthcare Lunar)*



Se emplean diferentes bandas de color para indicar las zonas de  $T$ -score relacionadas con valores de DMO normales (verde oscuro,  $T$ -score  $\geq -1$  DE), y de distinto grados de osteopenia (verde claro a amarillo,  $-1$  DE  $< T$ -score  $> -2,5$  DE) y osteoporosis (amarillo a rojo,  $T$ -score  $\leq -2,5$  DE), de acuerdo a la población de referencia precargada en el equipo. La franja de color celeste con líneas diagonales indica la región de  $Z$ -score para mujeres de igual peso, donde la línea central corresponde a un valor de  $Z$ -score = 0 y las líneas superior e inferior a



valores de  $\pm 1$  DE, respectivamente. Por otro lado, antes de la realización de los escaneos DXA las participantes firmaron un consentimiento informado aceptando que los resultados de los estudios se emplearían con fines de investigación. Además, la sala donde se alojaba el equipo contaba con blindaje reducido en su puerta dada la baja radiación emitida por el mismo ( $< 45 \mu\text{Gy}$ ). Además, el operador utilizaba durante la realización del estudio un dosímetro personal (con calibración certificada por MKS SRL, según norma ISO/IEC 17025).

### **3.5. Modelo de evaluación del riesgo de fractura FRAX™**

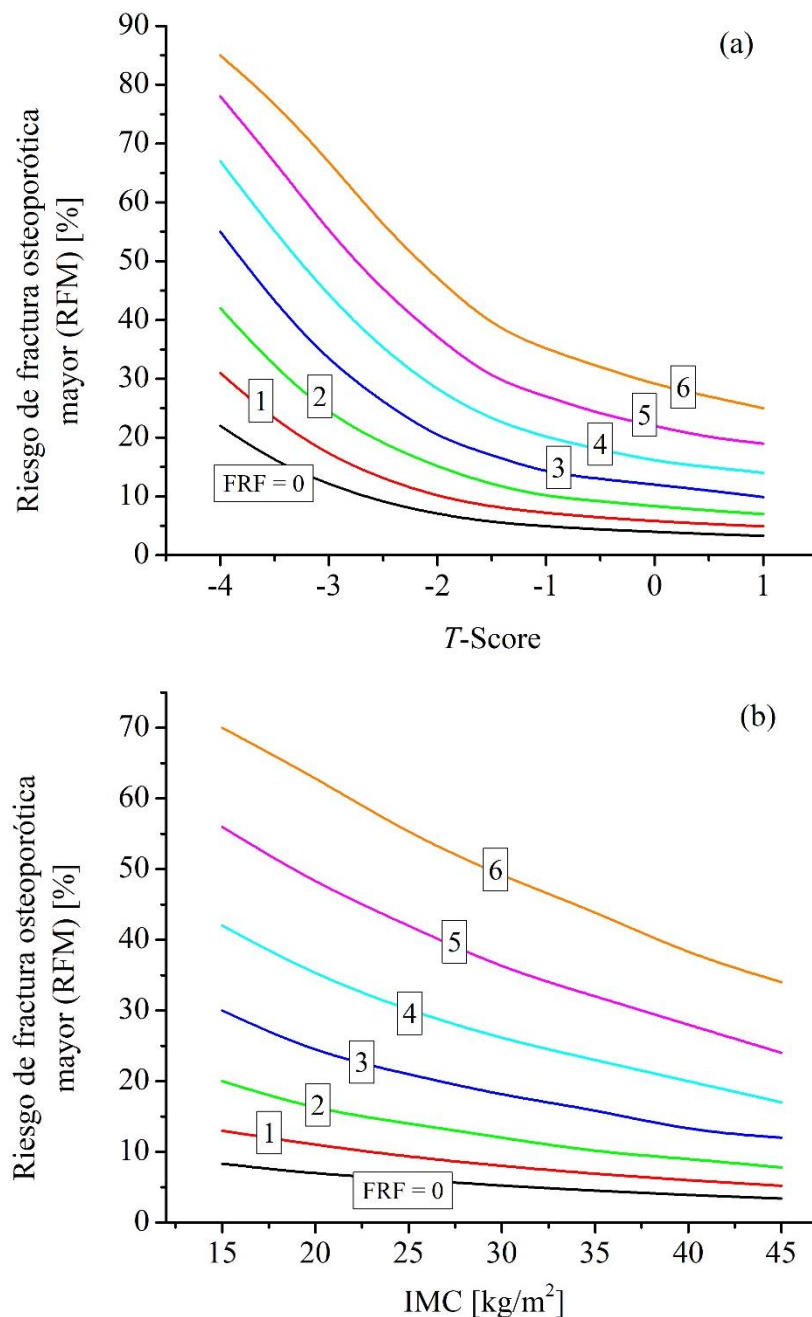
El FRAX™ es un modelo de acceso online gratuito (FRAX, 2018) que posibilita calcular el riesgo absoluto de fractura a 10 años de una fractura osteoporótica mayor (RFM), la cual incluye fractura vertebral clínica, fractura de la cadera, el antebrazo y el húmero proximal) y, de cadera (RFC); a partir de una serie de factores de riesgo clínicos (edad, sexo, IMC, antecedente de fractura por fragilidad en la edad adulta, antecedente de fractura de la cadera en alguno de los progenitores, tabaquismo activo, ingesta de glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria y consumo excesivo de alcohol), conociendo o no el valor de DMO. En caso de no conocerse, se estima por medio del IMC (FRAX™ IMC) (Kanis y col., 2018). La determinación del riesgo absoluto a 10 años es una herramienta dentro de la compleja problemática de la fijación de umbrales de intervención, considerando la propia realidad epidemiológica, social, económica y de salud pública (Claus–Hermberg y col., 2009). Por otro lado, el modelo FRAX™ ha sido validado respecto de algunas poblaciones (sin la realización de un seguimiento directo y empírico de una determinada cohorte por el lapso de 10 años), detallando la prevalencia de los factores de riesgo y registrando las incidencias de fracturas en lapsos muy inferiores a 10 años. Sin embargo, el modelo permite analizar las relaciones entre los factores de riesgo considerados y diversos tipos de fracturas en forma directa. En cuanto a la calibración para los distintos países, se realizó en base a la epidemiología de la fractura de cadera del país considerado. Nuestro país, en ese sentido resulta asimilable a España (Claus–Hermberg y col., 2009). Para el resto de las fracturas, supone que el patrón de los distintos tipos de fractura específico para cada sexo y edad presenta la misma proporcionalidad que la encontrada en EE.UU., Suecia y el Reino Unido (Claus–Hermberg y col., 2009). Respecto de los umbrales de inicio de tratamiento antiosteoporótico, la IOF recomienda (según estudios de costo–efectividad) un umbral de intervención fijo para todas las edades ( $> 50$  años), ambos sexos y que no han consumido algún medicamento para la osteoporosis, establecido en un RFM  $\geq 20\%$  y/o un RFC  $\geq 3\%$  (Kanis y col., 2016). Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que, al basarse exclusivamente en estos criterios, muchos pacientes en tratamiento clínico

antiosteoporótico pueden quedar por debajo de la línea de corte para recibir este tratamiento (Estébanez Seco y col., 2010).

La Figura 3.2(a) y Figura 3.2(b) presentan la distribución de riesgo absoluto de fractura osteoporótica mayor en función del valor de  $T$ -score (65 años e IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>) y, del valor de IMC, respectivamente; considerando la presencia de varios factores de riesgo de fractura (FRF) obtenidos de FRAX<sup>TM</sup> para Argentina.

### Figura 3.2

Riesgo de fractura mayor considerando varios factores de riesgo. (a) en función del  $T$ -score, para mujeres de 65 años e IMC 25 kg/m<sup>2</sup>) y (b) respecto del IMC



Cada factor de riesgo contribuirá de forma diferente, siendo el antecedente de fractura de la cadera parental, el antecedente de fractura previa de la propia paciente, y el consumo de glucocorticoides los más significativos (10–15%, introduciendo o no en el cálculo un valor de  $T$ -score de  $-2,5$ ); incluso en todo el rango etario. Aunque, el impacto de cada factor de riesgo difiere con la edad. Por otro lado, se observa que el riesgo de fractura aumenta con el aumento de los factores de riesgo. En este estudio, se calculó del riesgo absoluto de fractura osteoporótica mayor y de cadera con el modelo FRAX<sup>TM</sup> y FRAX<sup>TM</sup> IMC calibrados para la epidemiología de Argentina.

### 3.6. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos, en general, se presentan en forma de peso relativo y valor absoluto (entre paréntesis), y los valores medios con su desviación estándar (media  $\pm$  DE). El coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ),

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (3.1)$$

donde  $n$  el tamaño de la muestra;  $x_i$  y  $y_i$  los puntos muestrales, y  $\bar{x}$  e  $\bar{y}$  los valores medios; se calculó como parte del análisis para identificar el grado de asociación entre variables. Como regla general para interpretar el grado de correlación, ya sea positiva ( $r > 0$ ) o negativa ( $r < 0$ ), se clasificaron como muy alto ( $|r| = 1-0,9$ ); alto ( $|r| = 0,89-0,7$ ); moderado ( $|r| = 0,69-0,4$ ); débil ( $|r| = 0,39-0,1$ ); e insignificante o muy débil ( $|r| = 0,1-0$ ) (Mukaka, 2012; Schober y col., 2018).

Los factores de riesgo (FR) que afectan la DMO (en  $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) en cadera y columna lumbar adoptados como variables independientes para el análisis del estudio fueron consumo de alcohol, consumo de lácteos, hipotiroidismo, consumo de vitamina D<sub>3</sub>, exposición solar, historial fumador, actividad física, periodo temporal desde la menopausia (diferencia entre la edad de inicio de la menopausia y la edad actual) e índice de masa corporal. Se realizó un análisis empleando un modelo de regresión lineal múltiple (Montgomery y col., 2012), utilizando la DMO como variable de criterio (dependiente) para analizar los efectos de cada variable sobre la densidad ósea. Es decir,

$$\text{DMO} = \beta_0 + \sum_j \beta_j \text{FR}_j, \quad (3.2)$$

donde  $\beta_j$  y  $\beta_0$  son los parámetros de ajuste. Posteriormente, se realizó una selección de los factores de riesgo que mejor representaron la variación de la variable dependiente según el criterio de información de Akaike (AIC).

En el análisis del riesgo de fractura empleando el modelo FRAX<sup>®</sup> IMC, se empleó el coeficiente de Pearson para evaluar la correlación entre el riesgo de fractura y la DMO a la altura del cuello femoral. La concordancia entre los métodos FRAX<sup>®</sup> y FRAX<sup>®</sup> IMC se estudiaron empleando el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC) (Lin, 1989; Lin y col., 2002) y el gráfico de Bland–Altman (Giavarina, 2015). En particular, el CCC proporciona información sobre el desvío de los datos de una concordancia perfecta (exactitud) y el grado de precisión, y puede determinarse según:

$$\rho_C = \frac{2 \sigma_{xy}}{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + (\bar{x} - \bar{y})^2}, \quad (3.3)$$

siendo  $\sigma_x^2$  y  $\sigma_y^2$  las varianzas muestrales y  $\sigma_{xy}$  la covarianza ( $= (1/n) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$ ). Para la interpretación del coeficiente de correlación de concordancia se asumirá: muy buena ( $> 0,99$ ), sustancial ( $0,95-0,99$ ), moderada ( $0,90-0,95$ ) y baja ( $< 0,9$ ) (Camacho–Sandoval, 2018). A su vez, este coeficiente puede expresar como el producto entre el coeficiente de correlación de Pearson (coeficiente de precisión) y el coeficiente de exactitud  $C_{xy}$ :

$$\rho_C = r C_{xy} = r \left( \frac{2}{b + b^{-1} + a^2} \right). \quad (3.4)$$

Donde  $a$  es un factor de cambio de localización ( $= (\bar{x} - \bar{y}) / (\sigma_x \sigma_y)^{1/4}$ ) y  $b$  de escala ( $= \sqrt{\sigma_x / \sigma_y}$ ).

El análisis estadístico fue realizado empleando los programas *R* y OriginPro 8.6 (OriginLab Corp., Northampton, MA, EE. UU.). El nivel global aceptado de significación se fijó en  $p \leq 0,05$  y la comparación entre grupos se realizó mediante un análisis simple de la prueba *t* de Student para variables numéricas, donde se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para analizar si las variables seguían o no una distribución normal.

## Capítulo 4

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de la realización de DXA en cadera y columna en mujeres predominantemente posmenopáusicas. Se describen las principales características de la muestra bajo estudio. Además, se realiza un modelo global y ajustado de regresión lineal múltiple que relaciona la densidad mineral ósea a nivel cadera y columna lumbar con distintos factores de riesgo. Por último, se analiza el modelo FRAX<sup>®</sup> considerando o no la densidad mineral ósea (FRAX<sup>®</sup> IMC), evaluando la probabilidad de fractura osteoporótica mayor y de cadera, y analizando la conveniencia de estos modelos en la muestra.

#### 4.1. Resultados generales de la muestra

La muestra consistió en un grupo de 110 mujeres de raza predominante caucásica y presumiblemente sanas, con edades en el rango comprendidas entre los 30 y 90 años, que concurren voluntariamente a realizarse un estudio de densitometría mineral ósea, tanto en la zona de la cadera (cuello femoral) como en la columna lumbar (L1–L4). En la Tabla 4.1 se presentan distintos resultados fisiológicos de la muestra, reportándose en la mayoría de los casos, sus valores medios y desvío estándar (DE).

**Tabla 4.1**

*Características generales de la muestra observada al inicio del estudio*

	<i>Valor medio ± DE</i>	<i>Rango / peso relativo</i>
Edad [años]	64 ± 10	33 – 88
Altura [m]	1,6 ± 0,6	1,46 – 1,78
Peso [kg]	71 ± 14	37 – 99
IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	28,6 ± 5,1	16,4 – 39,7
Insuficiencia ponderal	17,5 ± 0,9	2,7% (3)
Normal	22,6 ± 1,5	21,8% (24)
Pre-obesidad	24,3 ± 1,6	33,6% (37)
Obesidad grado I	32,2 ± 1,4	31,0% (34)
Obesidad grado II	37,0 ± 1,5	10,9% (12)
Cantidad de embarazos	2,3 ± 1,5	
Sin embarazos	60 ± 14 (años)	12,7% (14)
1	66 ± 12 (años)	8,1% (9)
2	64 ± 11 (años)	34,5% (38)
3	65 ± 9 (años)	31,8% (35)
> 3	64 ± 8 (años)	12,7% (15)

Menarquía [años]	13 ± 1	9 – 19
Menopausia [años]	47 ± 6	25 – 59
Pre-menopausia	49 ± 1 (años)	2,7% (3)
Natural	49 ± 5 (años)	71,8% (79)
Histerectomía	43 ± 8 (años)	25,4% (28)

*Nota.* Entre paréntesis se indica la cantidad absoluta de casos.

Los valores medios de peso, altura e índice de masa corporal (71,8 kg; 1,6 m y 28,6 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) se encontraron en buen arreglo con valores de peso –71,4 kg (WorldData, 2022)–, altura –1,7 m (NCD-RisC, 2019)– e índice de masa corporal –28 kg/m<sup>2</sup> (WorldData, 2019)– reportados para mujeres adultas argentinas. Para la determinación de este último se adoptó el criterio de clasificación de la OMS (OMS, 2000; Asomaning y col., 2006). Dos de cada cinco mujeres se encontraban en situación de sobrepeso u obesidad según criterios de la OMS. Se determinó que la muestra poseía una media de fecundidad de aproximadamente 2 hijos por mujer, lo que puede resultar bajo para el rango de edad analizado. Sin embargo, debido a los errores experimentales, no es posible determinar una tendencia razonable entre la fecundidad y la edad media correspondiente, dado que, en general, la fecundidad ha decrecido con los años en el país (de ~6 a ~2 hijos por mujer en el período 1920–2019) (Pantelides, 1992; DNP, 2021).

La menarquia (primera menstruación) se inicia cuando han madurado todas las partes del sistema reproductivo y estén trabajando en conjunto, ocurriendo entre los 10 y 15 años, siendo la edad media en nuestro país de 12 años (Lejarraga y col., 1980). La edad media de menarquía de la muestra (13 años) se encuentra en concordancia con este valor reportado. Por otra parte, la menopausia es el periodo que ocurre durante el climaterio y se refiere a la fecha en que la mujer menstrua por última vez. Para aceptar que esto ha ocurrido, deben haber transcurrido por lo menos 12 meses desde la fecha del último sangrado (Torresani, 2006). Se observó que las mujeres de la muestra presentan una edad de inicio de la menopausia natural entre los 35 y 55 años de edad, siendo la media (49 años) mayor que la edad de mayor frecuencia de inicio de la menopausia (> 45 años) (Torresani, 2006). En ocasiones la mujer puede iniciar la menopausia por causas no naturales, lo que se conoce como menopausia quirúrgica. Esta puede producirse en mujeres en edad fértil por histerectomía (extirpación del útero) u ooforectomía (extirpación de uno o ambos ovarios). De realizarse una histerectomía, la función ovárica se mantendrá y la mujer tendrá menopausia normal. En este estudio, cerca del 25% de las mujeres presentaron algún caso de histerectomía, siendo la edad media de realización de la misma los 43 años.

Los resultados relacionados con la presencia de diversas patologías son presentados en la Tabla 4.2. No se reportaron casos relevantes relacionados con enfermedades renales y consumo de corticoides. La influencia de diabetes, terapias relacionadas con el tratamiento del cáncer (radioterapia o quimioterapia), enfermedades crónicas e historial de fracturas poseen poca incidencia en la muestra. En cuanto a las enfermedades del sistema endócrino, particularmente el hipotiroidismo, la incidencia resultó ser de consideración. Las mujeres que la padecen informaron el consumo recetado de Levotiroxina®, Eutirox® o T4®; en un rango de dosis de 25–100 mg, 100–115 mg y 50–100 mg, respectivamente.

**Tabla 4.2**

*Resultados generales relacionados con patologías pre-existentes y crónicas*

<i>Patología</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>
Diabetes	10% (11)	90% (99)
Hipotiroidismo	40% (43)	60% (67)
Enfermedades crónicas	7,2% (8)	92,7% (102)
Cáncer de mama	6,3% (7)	97,3% (103)
Historial de fracturas	9% (10)	91% (100)

*Nota.* Entre paréntesis se indica la cantidad absoluta de casos

En la Tabla 4.3 se presentan los resultados relativos a distintos hábitos de vida de la muestra estudiada.

**Tabla 4.3**

*Resultados generales relacionados con hábitos de vida*

<i>Tipo de hábito</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>
Fumadora	13,6% (15)	86,4% (95)
Consumo de alcohol	45,4% (50)	54,6% (60)
Consumo de lácteos	94,5% (104)	5,5% (6)
Consumo de vitamina D <sub>3</sub>	31% (34)	69% (76)
Actividad física	50,9% (56)	49,1% (54)
Exposición solar	48,2% (53)	51,8% (57)

*Nota.* Entre paréntesis se indica la cantidad absoluta de casos

Se observa que, actualmente, en su gran mayoría, las mujeres relevadas no son fumadoras. Sin embargo, alrededor de un 23% reportó haberlo sido; y dentro de este espectro, ~64% indicó haber abandonado el hábito hace < de 15 años. Respecto de las fumadoras, más del 90% informó consumir < 20 cigarrillos al día. En cuanto al consumo de alcohol, si bien la mayoría reportó ser abstemia, dentro de las consumidoras frecuentes se destaca el consumo de bebidas fermentadas, como la cerveza y el vino (54%); y las destiladas, como el whisky (42%). El nivel de consumo de alcohol relevado era de ~1,5 copas diarias, con una frecuencia de 2 días por semana. Por otro lado, se destaca el elevado consumo de lácteos, siendo la intolerancia a la

lactosa la principal causa del no consumo. Además, el bajo consumo de colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) resulta importante dentro de la muestra (76%). En cambio, aquellas mujeres que si consumen este tipo de medicamento lo realizan principalmente con una frecuencia de una dosis mensual (73,5%). Más allá del consumo o no de colecalciferol, el 16% informó consumir suplementos de calcio (Calcimax®) o inhibidores de la actividad osteoclástica (Ibanleg®, Bantuc Max® o Ibandronato®). En cuanto a la realización de actividad física, se halló que aproximadamente la mitad de la muestra reportó ser sedentaria. Del grupo que realizaba actividad física, un 14% presentaba un nivel de actividad de tipo activa con frecuencia de ejercitación diaria y las restantes un nivel de tipo habitual no limitada (el 68% poseía una frecuencia de ejercitación de 2–3 veces por semana). Por último, la exposición solar se realizaba, en general, de forma habitual y ocasional.

Los resultados globales cualitativos y cuantitativos de densidad mineral ósea se presenta en la Tabla 4.4. Se observa cualitativamente que cerca de tres de cada cuatro mujeres presentaron baja densidad mineral ósea total en cadera y aproximadamente dos de cada tres en columna lumbar; siendo prevalente los casos de osteopenia sobre los de osteoporosis en ambos sitios. Respecto de los valores de *Z*-score, la mayoría de las mujeres se encontraba dentro del rango normal, tanto en cadera como columna lumbar. Por otro lado, cuantitativamente la media de DMO era mayor en columna lumbar que en cadera, con valores *T*-score y *Z*-score normales en el primero, y con tendencia a la osteopenia del *T*-score en el segundo. Es importante destacar que ~25% reportó que realizaba por primera vez un estudio de DMO, mientras que aproximadamente la mitad de las participantes (46%) se ubicó en un rango de periodicidad de controles de 3–5 años.

**Tabla 4.4**

*Resultados generales de densitometría mineral ósea en cadera y columna lumbar*

		<i>Cadera</i>	<i>Columna lumbar</i>
<i>T</i> -score (cualitativo)	Por encima	0,9% (1)	7,4% (7)
	Normal	20,5% (21)	32,7% (31)
	Osteopenia	60,2% (62)	38,9% (37)
	Osteoporosis	18,4% (19)	21,0% (20)
<i>Z</i> -score (cualitativo)	Por debajo	9,6% (10)	27,5% (27)
	Normal	74,0% (77)	55,1% (54)
	Por encima	16,4% (17)	17,4% (17)
DMO (cuantitativa)	DMO [gr/cm <sup>2</sup> ]	0,82 ± 0,15	1,05 ± 0,19
	<i>T</i> -score	– 1,6	– 1,12
	<i>Z</i> -score	– 0,16	0,19

*Nota.* Entre paréntesis se indica la cantidad absoluta de casos

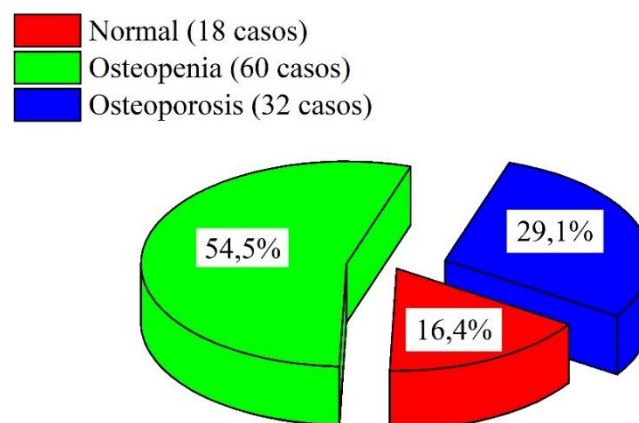
#### 4.2. Resultados y discusión relacionados con la densidad mineral ósea



El diagnóstico de osteoporosis (u osteopenia) se realizó de acuerdo con el estándar recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1994; Kanis y col., 1994), con lo cual la DMO medida se convirtió al  $T$ -score utilizando un valor de referencia. En base al resultado, se diagnosticaba como osteoporosis, osteopenia o normal si el  $T$ -score era  $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$  y  $< -1,0$  y  $\geq -1,0$ , respectivamente. Además, según la recomendación de la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica, se diagnosticó osteoporosis (u osteopenia) en base al valor de  $T$ -score más bajo en columna lumbar, cadera total o cuello femoral (Baim y col., 2008). Por lo tanto, si el  $T$ -score de cualquiera de los tres sitios era  $\leq -2,5$ , el estado fue diagnosticado como osteoporosis. Criterio similar se adoptó para el diagnóstico de osteopenia. La Figura 4.1 presenta la cantidad de casos diagnosticados con osteopenia y osteoporosis, donde una de cada dos presentaba signos de osteopenia y una de cada tres de osteoporosis.

#### Figura 4.1

*Cantidad de casos diagnosticados como normal, osteopenia y osteoporosis*



Una descripción detallada de los casos de osteopenia y osteoporosis de acuerdo a la edad, índice de masa corporal y hábitos de vida se muestra en la Tabla 4.5. Cerca del 71% de las mujeres diagnosticadas con osteopenia poseían edades entre los 50 y 69 años; mientras que, dentro de las participantes con osteoporosis, ese peso relativo correspondía a edades entre los 60 y 79 años. Por otro lado, cerca del 40% y 30% de las participantes con osteopenia tenían sobrepeso y obesidad, respectivamente. En cambio, en las participantes con osteoporosis estos grados correspondían con un 25% y 50%. En cuanto a la edad de inicio de la menopausia, para osteopenia fue de  $48 \pm 8$  años y  $49 \pm 5$  de años para osteoporosis. Respecto de los hábitos de vida, en ambos diagnósticos, las mujeres fumadoras presentaron baja incidencia (no fumadoras y exfumadoras fueron consideradas como iguales en este estudio) y el consumo de lácteos resultó el hábito más importante. Por otro lado, aproximadamente la mitad de las mujeres con

osteopenia consumían bebidas alcohólicas, realizaban actividad física y/o se exponían al sol. En las diagnosticadas con osteoporosis, un tercio de ellas consumían bebidas alcohólicas, vitaminas D<sub>3</sub> y/o realizaban actividad física. La influencia del hipotiroidismo resultó mayor en el grupo osteoporótico (~50%) que en el grupo osteopénico (~35%). Analizando la frecuencia de presencia de hábitos de vida, el 66% de las integrantes del grupo osteopénico presentaba simultáneamente 3–5 hábitos de vida y el 70% de las pertenecientes al grupo osteoporótico poseían 1–3 hábitos de vida simultáneos.

**Tabla 4.5**

*Factores de riesgos relacionados con los diagnósticos de osteopenia y osteoporosis*

<i>Factores de riesgo</i>		<i>Osteopenia</i>	<i>Osteoporosis</i>
Edad [años]	30–39	1,6% (1)	
	40–49	5,0% (3)	
	50–59	28,3% (17)	18,7% (6)
	60–69	41,6% (25)	37,5% (12)
	70–79	16,6% (10)	21,9% (7)
	80–89	5,0% (3)	21,9% (7)
IMC	Insuficiencia ponderal	1,6% (1)	3,2% (1)
	Normal	23,3% (14)	21,8% (7)
	Pre-obesidad (sobrepeso)	40,0% (24)	25,0% (8)
	Obesidad	30,0% (18)	50,0% (16)
Hábitos de vida (casos afirmativos)	Hipotiroidismo	36,6% (22)	46,9% (15)
	Fumadoras	11,6% (7)	12,5% (4)
	Consumo de alcohol	46,6% (28)	33,3% (12)
	Consumo de vitamina D <sub>3</sub>	43,3% (26)	34,4% (11)
	Consumos de lácteos	75,0 % (55)	96,8% (31)
	Actividad física	50,0% (30)	33,3% (12)
	Exposición solar	48,3% (29)	25,0% (8)

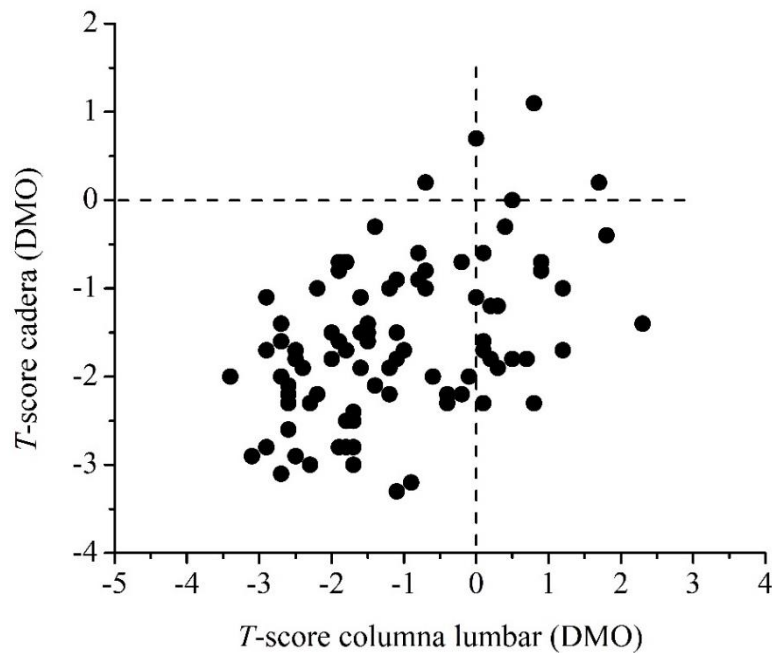
*Nota.* Entre paréntesis se indica la cantidad absoluta de casos

La Figura 4.2 presenta los valores de *T*-score relacionados con la densidad mineral ósea medidos a nivel de cadera y columna lumbar. A pesar de obtener una correlación moderada significativa ( $|r| = 0,45; p < 0,05$ ) entre las mediciones realizadas en ambos sitios, la correlación no es lo suficientemente correcta para predecir un valor de densidad mineral a partir de otro. Por ejemplo, puede observarse que para un valor de *T*-score de 0 DE a nivel de la columna lumbar, se corresponde con un valor de *T*-score en la cadera que varía de -2 a +1 DE aproximadamente. Esta diferencia puede relacionarse con variaciones biológicas en la composición del hueso en los distintos sitios (en la columna lumbar dominan las trabéculas en forma de varilla y en la cabeza femoral –que forma parte del tercio proximal del fémur– la estructura trabecular presenta forma de placa (Hildebrand y col., 1999)), como así también, a

errores de precisión asociados con la técnica empleada para la medición de la densidad mineral ósea (Kanis y col., 2008).

**Figura 4.2**

*T-score de densidad mineral ósea medida en cadera y columna lumbar*



La variación de la DMO en cadera y columna lumbar en función de distintos factores de riesgo se exploró mediante una regresión lineal múltiple –ec. (3.2)–, que incluyó variables cuantitativas, como el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y el tiempo transcurrido desde la menopausia (años); y cualitativas (presencia de hipotiroidismo, consumo de alcohol, lácteos y suplementos de vitamina D<sub>3</sub>, tabaquismo activo, actividad física y exposición solar). Los resultados de este modelo global son presentados en la Tabla 4.6. En ambas zonas, no se considera la edad de la paciente como parámetro del modelo. Este modelo explicó el 28% de la variabilidad observada en la DMO a nivel de cadera ( $\text{AIC} = -402,26$ ) y un 10% a nivel lumbar ( $\text{AIC} = -313,65$ ). Se observa que los factores de riesgo como la presencia de hipotiroidismo, hábito fumador, consumo de lácteos, vitamina D<sub>3</sub> y alcohol, y la realización de actividad física no son estadísticamente significativos ( $p \geq 0,05$ ) en la muestra, tanto en cadera como columna lumbar. En cambio, el periodo de tiempo de no-fertilidad no resultó estadísticamente significativo en columna lumbar ( $p = 0,83$ ).

**Tabla 4.6**

*Modelo global de regresión lineal múltiple de la DMO en cadera y columna lumbar*

<i>i</i>	<i>Factor de riesgo</i>	<i>Cadera</i>		<i>Columna lumbar</i>	
		$\beta_i \pm \text{DE}$	<i>p</i>	$\beta_i \pm \text{DE}$	<i>p</i>
1	IMC	$0,0094 \pm 0,0027$	0,0008*	$0,0079 \pm 0,0041$	0,05*

2	Hipotiroidismo	0,034 ± 0,029	0,24	-0,0006 ± 0,0431	0,98
3	Fumadora	-0,015 ± 0,042	0,7	-0,055 ± 0,059	0,35
4	Lácteos	0,0089 ± 0,0650	0,89	-0,042 ± 0,084	0,62
5	Vitamina D <sub>3</sub>	-0,024 ± 0,032	0,46	0,014 ± 0,046	0,76
6	Actividad física	0,017 ± 0,031	0,58	-0,003 ± 0,044	0,93
7	Alcohol	0,0022 ± 0,0293	0,13	-0,057 ± 0,041	0,17
8	Exposición solar	0,052 ± 0,034	0,17	0,095 ± 0,05	0,05*
9	Duración menopausia	-0,0037 ± 0,0014	0,009*	0,0004 ± 0,0020	0,83

*Nota.* El (\*) indica significación estadística

Un modelo de regresión lineal múltiple que presenta un mejor ajuste de la variación de la densidad mineral ósea (respecto del modelo global) en cadera y columna lumbar se presenta en la Tabla 4.7. En cadera se consideró la influencia del IMC, la exposición solar y el tiempo transcurrido desde la menopausia. Mientras que, en columna lumbar: IMC, consumo de alcohol y exposición solar. En este caso, el modelo explicó el 26,3% (similar a lo determinado en modelo global) de la variabilidad observada en la DMO a nivel de cadera (AIC = -411,62) y un 18% (> que el modelo global) a nivel lumbar (AIC = -324,07). En cadera, se observó una relación positiva estadísticamente significativa entre la DMO y el IMC ( $\beta = 0,004$ ;  $p = 0,005$ ), y entre esta y la exposición solar ( $\beta = 0,062$ ;  $p = 0,03$ ); mientras que, se observó una asociación negativa estadísticamente significativa con el periodo temporal de no-fertilidad ( $\beta = -0,035$ ;  $p = 0,005$ ). Respecto de la columna lumbar, se observaron relaciones positivas estadísticamente significativas con el IMC ( $\beta = 0,0084$ ;  $p = 0,03$ ) y la exposición solar ( $\beta = 0,073$ ;  $p = 0,05$ ). Las asociaciones positivas indicarían que los hábitos relacionados con ellos resultan ser factores protectores que permitirían reducir el riesgo de osteoporosis.

**Tabla 4.7**

*Modelo ajustado de regresión lineal múltiple de la DMO en cadera y columna lumbar*

Factor de riesgo	Cadera		Columna lumbar	
	$\beta_i \pm DE$	$p$	$\beta_i \pm DE$	$p$
IMC	0,0094 ± 0,0027	0,005*	0,0084 ± 0,0038	0,03*
Alcohol			-0,057 ± 0,040	0,16
Exposición solar	0,062 ± 0,029	0,03*	0,073 ± 0,040	0,05*
Duración menopausia	-0,0035 ± 0,0012	0,005*		

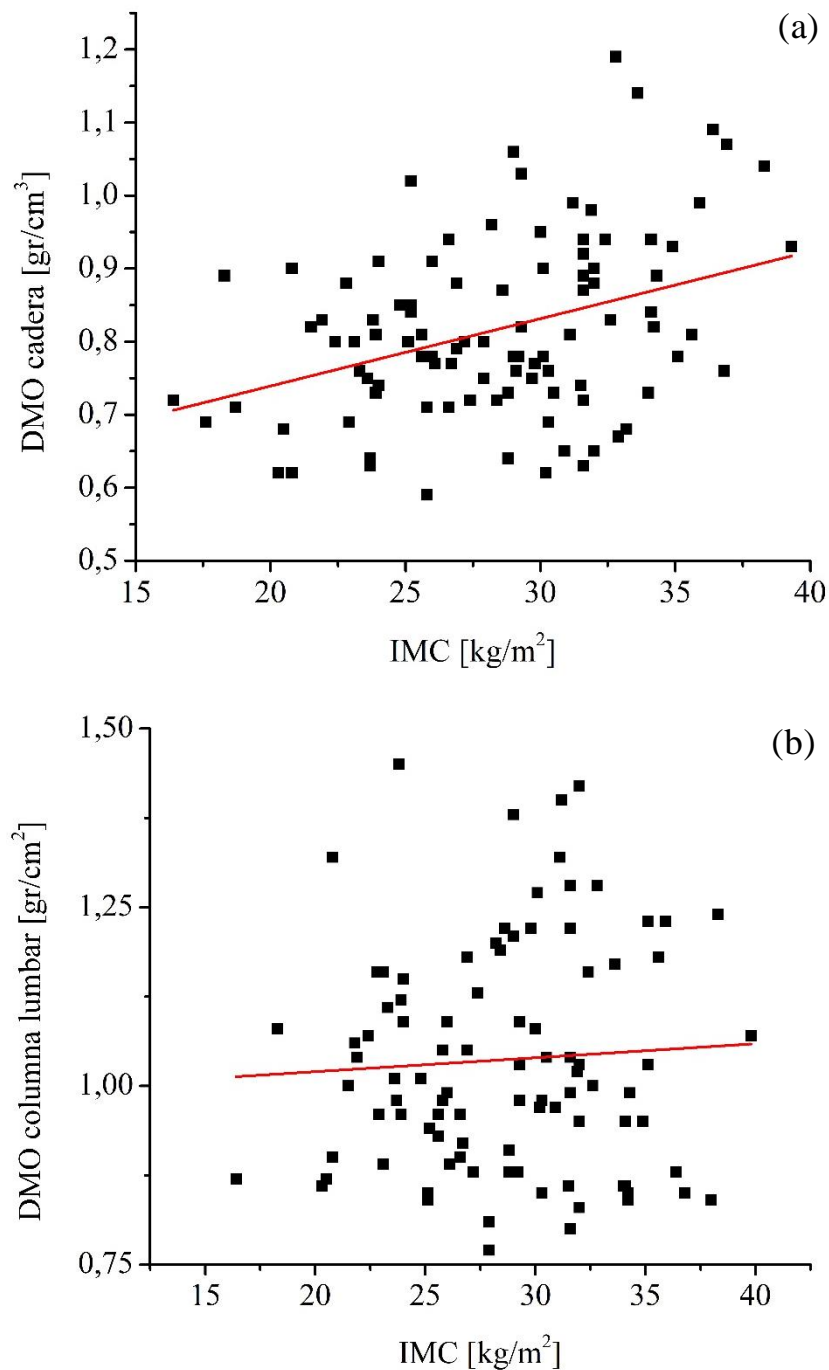
*Nota.* El (\*) indica significación estadística

La Figura 4.3 muestra la variación de la densidad mineral ósea en cadera –Figura 4.3(a)– y en columna lumbar –Figura 4.3(b)– en relación con el índice de masa corporal. En cadera existe una débil correlación positiva; en cambio, en columna lumbar se observa una aparente tendencia creciente con el aumento del IMC. El estudio transversal en mujeres posmenopáusicas realizado por Steinschneider y col. (2003) mostró una relación altamente

positiva en la DMO en cadera (cuello femoral) y el IMC. Los hallazgos sugieren que el aumento de la DMO comúnmente informado en mujeres con sobrepeso puede estar relacionado con la interferencia de los tejidos blandos en la determinación de la DMO. Por otro lado, la asociación entre un IMC bajo con una DMO más baja fueron informados en Felson y col., (1993) y Nguyen y col. (2000).

### Figura 4.3

*Densidad mineral ósea en función del índice de masa corporal. (a) En cadera y (b) en columna lumbar*

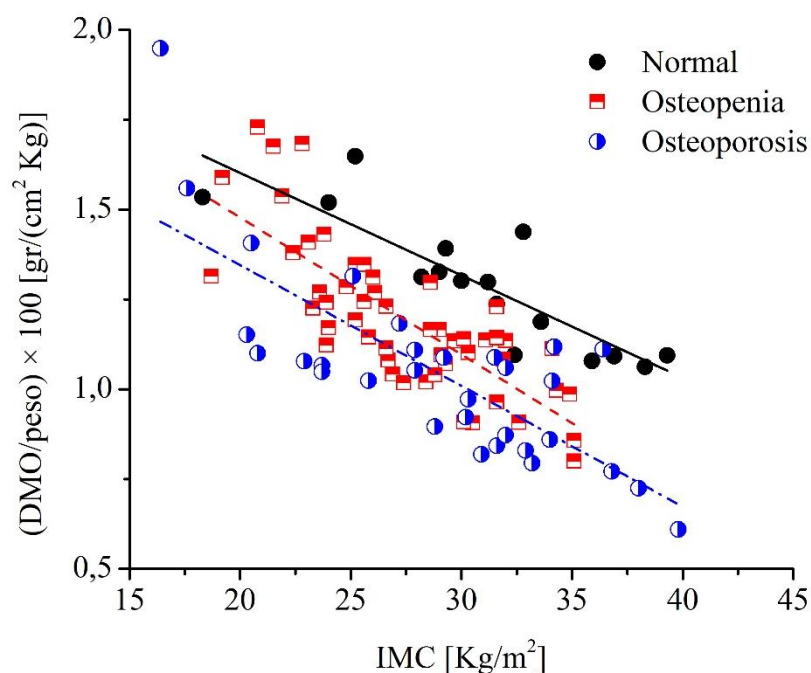


En columna lumbar, la precisión de la medición de la DMO para valores de IMC altos puede ser afectada presumiblemente por la grasa abdominal (Steinschneider y col., 2003).

El valor medio de IMC del grupo osteopénico y osteoporótico fue de  $27,5 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$  y  $29,0 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$ , respectivamente; indicando una tendencia hacia el sobrepeso y la obesidad. La asociación del sobrepeso u obesidad sobre la DMO puede evaluarse al considerarse la razón DMO/peso corporal respecto del IMC (Ruhman y col., 2019), como se muestra en el gráfico de dispersión de la Figura 4.4, según el diagnóstico determinado por la DXA.

#### Figura 4.4

*Ratio DMO/peso vs el IMC relacionado con el diagnóstico de la densitometría ósea a nivel de cadera*



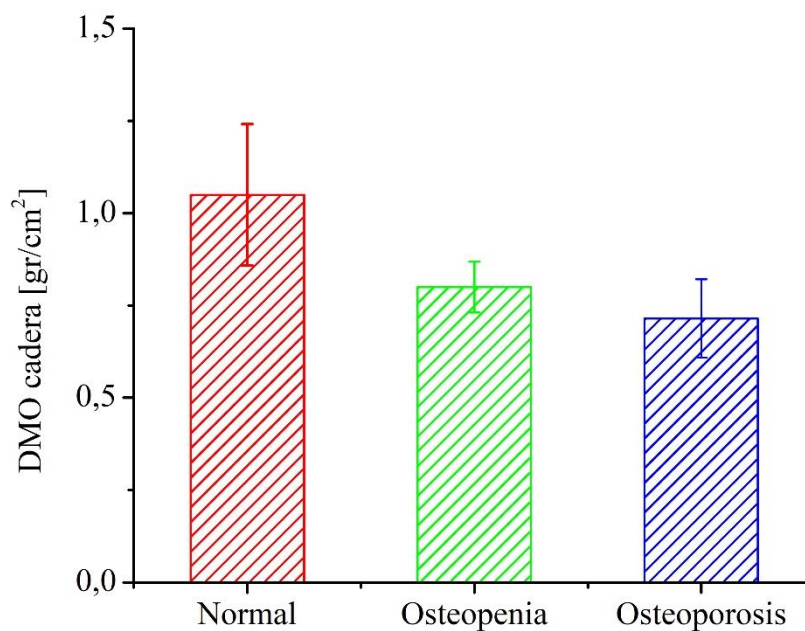
Si bien está establecido que un IMC bajo aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas, los riesgos óseos asociados principalmente con la obesidad aún son contradictorios (Salamat y col., 2016; Hou y col., 2020). Se halló una alta correlación negativa entre el IMC y la ratio DMO/peso en cadera para el grupo normal ( $r = -0,85$ ;  $p < 0,001$ ), el osteopénico ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ ) y el osteoporótico ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ ); siendo los niveles de DMO/peso del grupo normal más altos que los del grupo osteopénico y osteoporótico, y los del grupo osteopénico mayor que los del grupo osteoporótico. Los resultados indican que la DMO se reduce en individuos con sobrepeso u obesidad, cuando se considera en relación con el peso corporal. Debe tenerse presente que el IMC es una medida indirecta de la adiposidad y no considera la ubicación del tejido adiposo (por ejemplo, grasa subcutánea vs visceral), ni la diferencia entre masa grasa o masa magra ni explica la variación en la composición corporal. Incluso, se debate

la validez del IMC como medida de obesidad en mujeres posmenopáusicas (Banack y col., 2018). Sin embargo, se requiere de un estudio más exhaustivo para aclarar este punto en la muestra estudiada.

La densidad mineral ósea en cadera en relación al diagnóstico (normal, osteopenia u osteoporosis) determinado por la DXA se presenta en la Figura 4.5. Los valores de densidad mineral ósea estimada fueron de  $1,04 \pm 0,19 \text{ gr/cm}^2$  para el grupo normal;  $0,80 \pm 0,07 \text{ gr/cm}^2$  para el grupo osteopéxico y de  $0,72 \pm 0,11 \text{ gr/cm}^2$  para el grupo osteoporótico; hallándose diferencias significativas entre los grupos de baja DMO ( $p = 0,02$ ) y, entre estos y el grupo normal ( $p < 0,01$ ). Como era de esperarse, existe una tendencia de disminución en el valor medio de DMO relacionado al tipo de diagnóstico.

**Figura 4.5**

*Densidad mineral ósea en función del resultado de la densitometría*

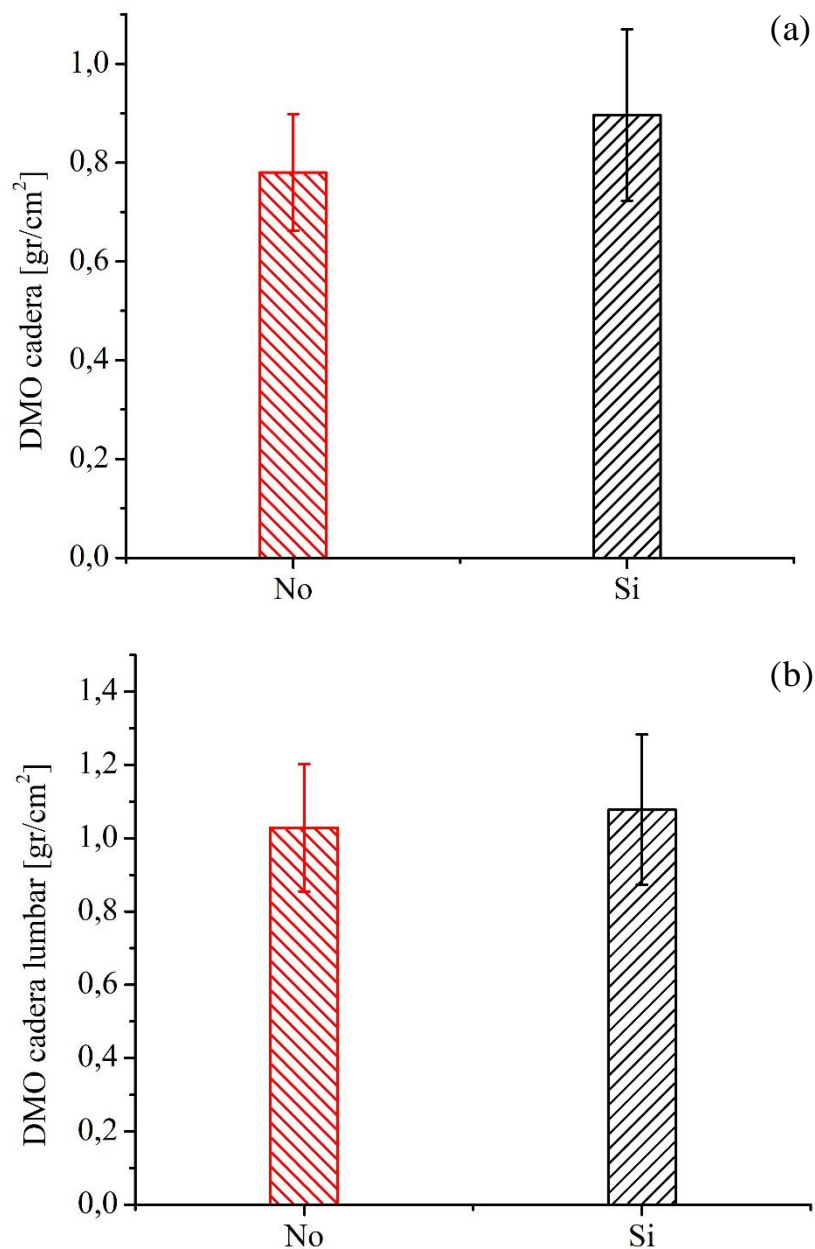


La alta frecuencia de osteoporosis entre mujeres posmenopáusicas puede ser consecuencia no solo de la escasa exposición solar sino también a una dieta baja en calcio (Fujiwara, 2017). Respecto de la ingesta de vitamina D, los compuestos más importantes resultan ser la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) obtenida de plantas y alimentos (champiñones, pescado y yema de huevo), y la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) que se forma en la piel tras la exposición a la luz solar o ultravioleta (Calvo y col., 2005). La Figura 4.6 presenta la relación entre la DMO y la exposición solar a nivel de cadera –Figura 4.6(a)– y columna lumbar –Figura 4.6(b)–, respectivamente. Los resultados indicarían que las mujeres que se exponían frecuentemente al sol, a nivel cadera, presentan un valor medio de DMO mayor que aquellas que no lo hacían; hallándose valores de DMO estadísticamente significativos ( $p = 0,03$ ) de 0,86

$\pm 0,17$  gr/cm<sup>2</sup> (exposición frecuente) y  $0,77 \pm 0,11$  gr/cm<sup>2</sup> (sin exposición al sol). Mientras que, a nivel de columna lumbar,  $1,08 \pm 0,20$  gr/cm<sup>2</sup> y  $1,03 \pm 0,17$  gr/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Aunque, en este caso las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,2$ ). El 92% de las mujeres que no se exponían adecuadamente al sol presentaron diagnósticos de osteopenia u osteoporosis; cayendo al 77% en el caso de presentar exposición frecuente.

**Figura 4.6**

*Densidad mineral ósea en cadera en relación con la exposición solar. (a) En cadera y (b) en columna lumbar*



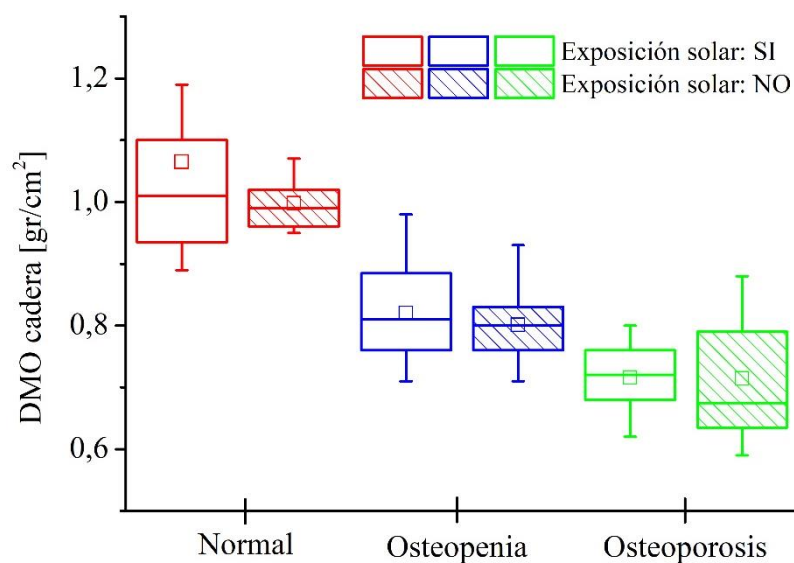
La densidad mineral ósea en cadera, considerando (cajas sin patrón) o no (cajas con patrón disperso) la exposición solar, en relación al diagnóstico se muestra en la Figura 4.7. De



manera similar a lo indicado en Fig. 4.5, se observa una tendencia decreciente de la DMO en relación al diagnóstico. En cuanto al efecto de la exposición solar, no se observan diferencias apreciables en el grupo normal y osteopéxico; aunque, las mujeres con exposición frecuente poseían mayor rango de DMO (0,16 vs 0,06 gr/cm<sup>2</sup> en normal y 0,12 vs 0,07 gr/cm<sup>2</sup> en osteopenia). Sin embargo, en el grupo osteoporótico se observa una diferencia perceptible en los valores de DMO de las medianas, siendo mayor en las mujeres con exposición solar frecuente (0,72 gr/cm<sup>2</sup>) que en aquellas sin exposición (0,67 gr/cm<sup>2</sup>); indicando que la exposición solar afecta principalmente a este grupo.

#### Figura 4.7

*Efecto de la exposición solar sobre densidad mineral ósea en cadera en relación al diagnóstico de la densitometría*



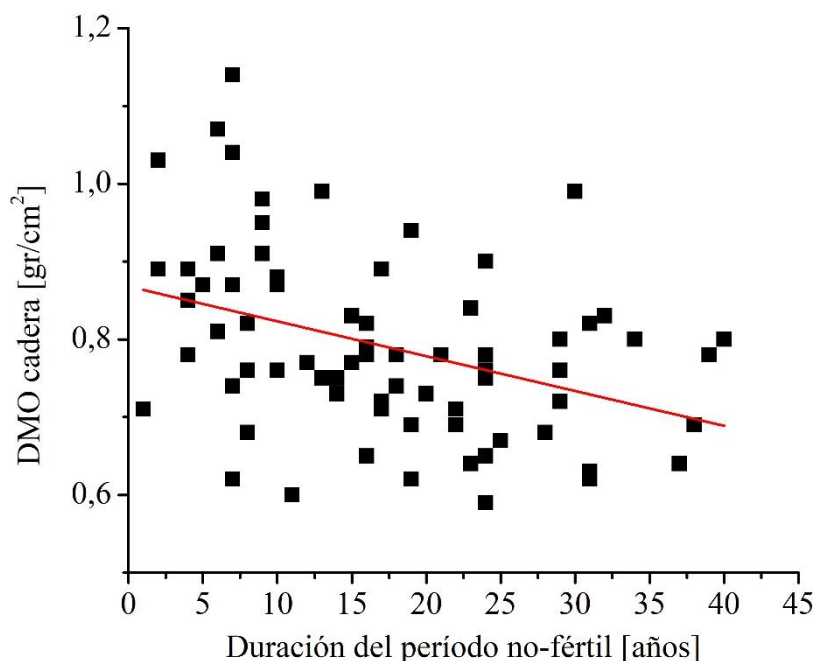
La deficiencia de vitamina D (<30 ng/mL) es común en América Latina, donde los niveles de insuficiencia fluctúan entre un 40% y 97% con edades promedio entre 58 y 79 años (Barberán y col., 2014); sumado a ello, las mujeres caucásicas de piel clara pueden presentar valores de DMO menores que sus contrapartes de piel más oscura (May y col., 1995). Un estudio en mujeres posmenopáusicas indicó que la deficiencia de vitamina D se asocia con valores bajos de DMO tanto en la columna lumbar como en el cuello del fémur y un mayor recambio óseo (Ardawi y col., 2010). Aunque, la deficiencia de vitamina D puede deberse a la obesidad del sujeto, aun habiendo consumido suplementos y estar expuesto al sol (Albrahim & Binobead, 2018). Por otro lado, un estudio transversal asoció significativamente la exposición a la luz solar con una duración diaria  $\geq 5$  hs con una disminución de fracturas en adultos con osteoporosis (Lee y col., 2021). Otro estudio indicó que prácticamente la mitad de las mujeres con exposición solar < 1h diaria tenían mala mineralización ósea (Chawla y col., 2018). Si bien

los resultados determinaron una tendencia hacia el aumento de la DMO con la exposición solar y que la ausencia de esta afectaba en mayor medida al grupo osteoporótico, será necesario contrastar estos resultados, al menos, con mediciones de los niveles séricos totales de vitamina D.

Las Figuras 4.8 presenta los resultados de la variación de la DMO con el periodo de tiempo de no-fertilidad a nivel de cadera. Se observa que estas dos variables presentan una tendencia decreciente, presentando una débil correlación significativa ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,05$ ).

#### Figura 4.8

*Densidad mineral ósea en función del período no-fértil*



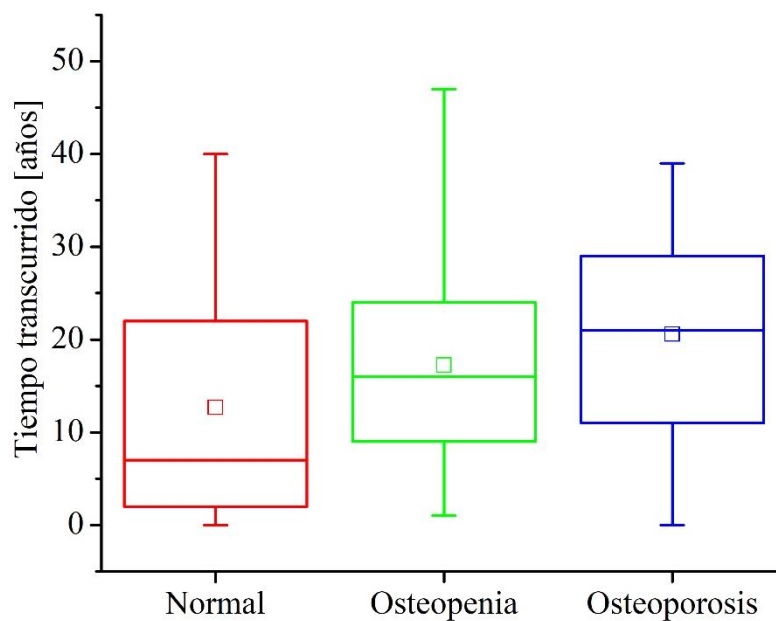
El análisis del tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia y su relación con el diagnóstico de la DXA, como se muestra en la Figura 4.9, indica que el período medio no-fértil transcurrido era de  $12,7 \pm 13,3$  años (normal),  $17,2 \pm 10,7$  años (osteopenia) y  $20,6 \pm 10,1$  años (osteoporosis); donde el 50% de las mujeres con osteopenia y osteoporosis poseían un tiempo no-fértil acumulado de 16 y 21 años, respectivamente. Por otro lado, los resultados indicarían que la edad de referencia para el inicio de controles de la densidad mineral ósea sería de aproximadamente 10 años a partir del inicio de la menopausia. Es decir, que cuanto mayor sea el periodo temporal de no-fertilidad transcurrido mayor será la probabilidad de presentar osteoporosis.

Está establecido que la osteoporosis posmenopáusica resulta de la deficiencia de la hormona estradiol en los folículos ováricos, dando lugar a una primera fase de pérdida ósea que ocurre predominantemente en el hueso trabecular y que se inicia en la menopausia. El estrógeno

ayuda a los osteoblastos, suprime las citocinas e inhibe la actividad de los osteoclastos y cuya acción disminuye durante la menopausia; por lo tanto, su acción es reemplazada por otro tipo de estrógeno que puede ser producido por el tejido adiposo. Pero el mecanismo de acción de la estrona difiere de la del estradiol (estradiol:estrone = 10:5). Cuanto más dura la menopausia, más disminuye la función del estradiol, produciendo osteoclastos más activos en la resorción ósea (Zhao y col., 2017). Esta fase podría definirse como la pérdida ósea relacionada con la menopausia. Después de 4–8 años, la segunda fase muestra una pérdida más lenta y persistente de hueso trabecular y cortical, y se atribuye principalmente a una formación ósea reducida, dando lugar a la pérdida ósea relacionada con la edad (Rogers y col., 2002).

### Figura 4.9

*Período temporal no-fértile en función del tipo de diagnóstico*

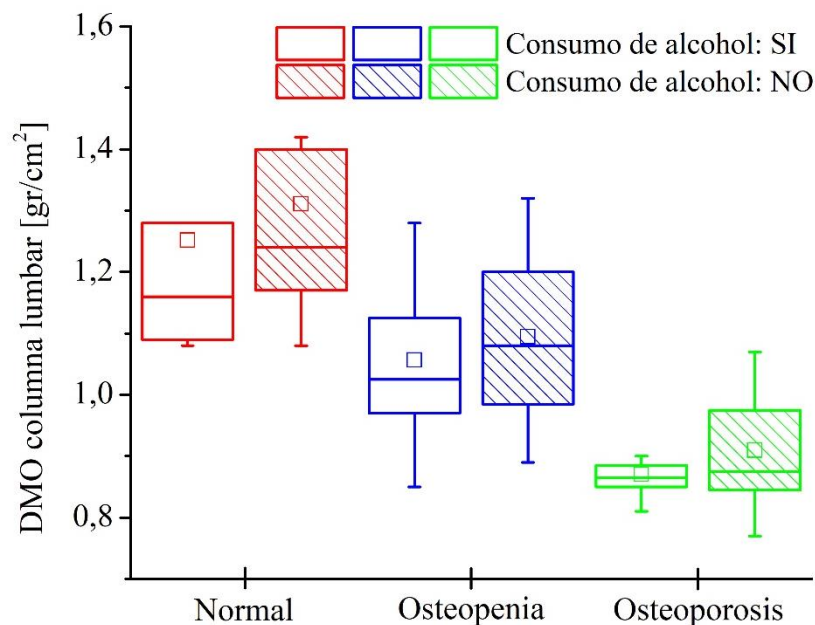


Dado que existe evidencia de que la ingesta de alcohol puede influir en el riesgo de fracturas osteoporóticas, y de acuerdo a lo indicado por el modelo de ajuste de la DMO en la zona de la columna lumbar, resulta conveniente el análisis de su influencia. La Figura 4.10 presenta la densidad mineral ósea en columna lumbar relación al diagnóstico del sujeto, considerando el consumo de bebidas alcohólicas. No se reportaron casos de ingesta excesiva de alcohol, encontrándose dentro de los límites recomendados. Por otro lado, no se halló una diferencia significativa en los valores de DMO relativo al consumo ( $p = 0,2$ ). Sin embargo, en la comparación entre diagnósticos se observa una marcada diferencia dentro del grupo normal y osteopéxico; indicando una tendencia hacia la disminución de la densidad mineral ósea con el consumo de bebidas alcohólicas (con medianas =1,16 vs 1,24 gr/cm<sup>2</sup> en el grupo normal y

1,02 vs 1,08 gr/cm<sup>2</sup> en el osteopénico). En cuanto al grupo osteoporótico, la diferencia entre estados no resulta apreciable.

#### Figura 4.10

*Densidad mineral ósea en columna lumbar en relación al diagnóstico y el consumo o no de bebidas alcohólicas*



La evidencia reportada en la literatura sobre el rol del consumo de alcohol sobre la densidad mineral ósea (DMO) y/o el riesgo de fracturas osteoporóticas, es prácticamente escasa. Sin embargo, recientemente un meta-análisis realizado por Godos y col., (2022) indicó que el consumo de hasta dos tragos estándar de alcohol diarios (consumo moderado) se correlacionó con valores más altos de DMO a nivel lumbar y del cuello femoral; sin embargo, en bajas dosis (como el relevado en esta Tesina) el rol del alcohol resulta incierto.

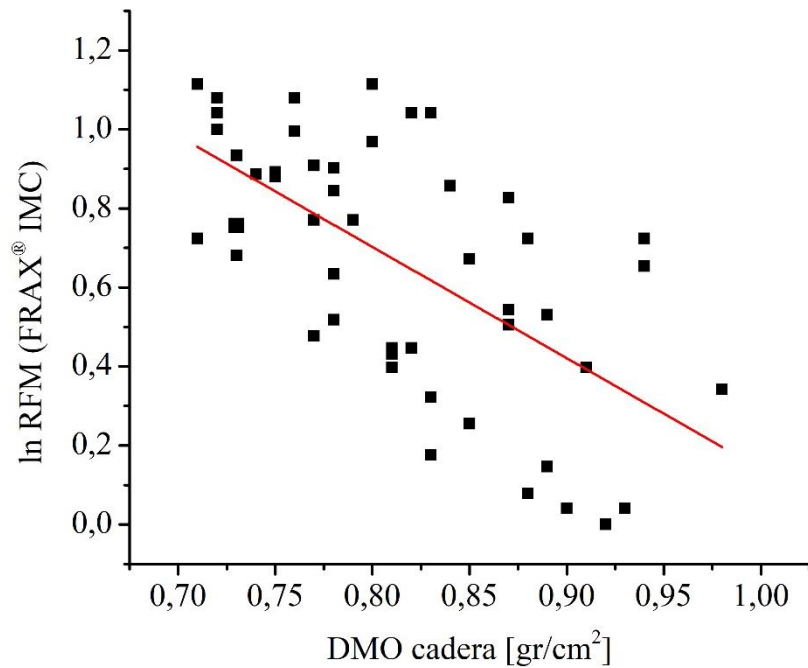
#### 4.3. Resultados y discusión relacionados con el riesgo absoluto de fractura

Las Figura 4.11 y Figura 4.12 muestran la relación entre la densidad mineral ósea y la probabilidad o riesgo de fractura mayor (RFM) y de cadera (RFC), respectivamente; en base al modelo FRAX<sup>®</sup> IMC, considerando únicamente al grupo osteopénico. Se determinó la existencia de una correlación moderada con la probabilidad de fractura mayor ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ) y en cadera ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,001$ ) determinada mediante FRAX<sup>®</sup> IMC respecto de la DMO en cadera. Se observa que cuanto mayor en la probabilidad de fractura (mayor o de cadera), menor será el valor de DMO. Además, se halló que ~24% de las pacientes superaban el umbral de inicio de tratamiento a nivel cadera ( $> 3\%$ ). De acuerdo a esto, la media del T-score en cadera fue  $-1,53 \pm 0,88$  y de  $-1,05 \pm 1,37$  a nivel de la columna lumbar para las

mujeres que se hallaban debajo del umbral; y de  $-1,52 \pm 0,91$  en cadera y  $-1,03 \pm 1,41$  en columna lumbar para las que se encontraban por encima del umbral.

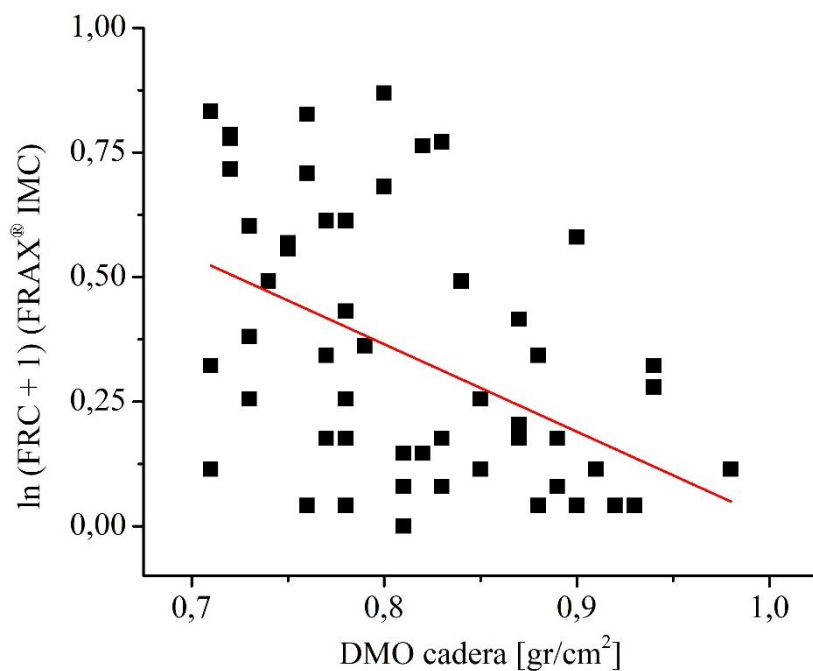
**Figura 4.11**

*Riesgo de fractura mayor según FRAX<sup>®</sup> IMC vs la densidad mineral ósea en cadera*



**Figura 4.12**

*Riesgo de fractura de cadera según FRAX<sup>®</sup> IMC vs la densidad mineral ósea en cadera*

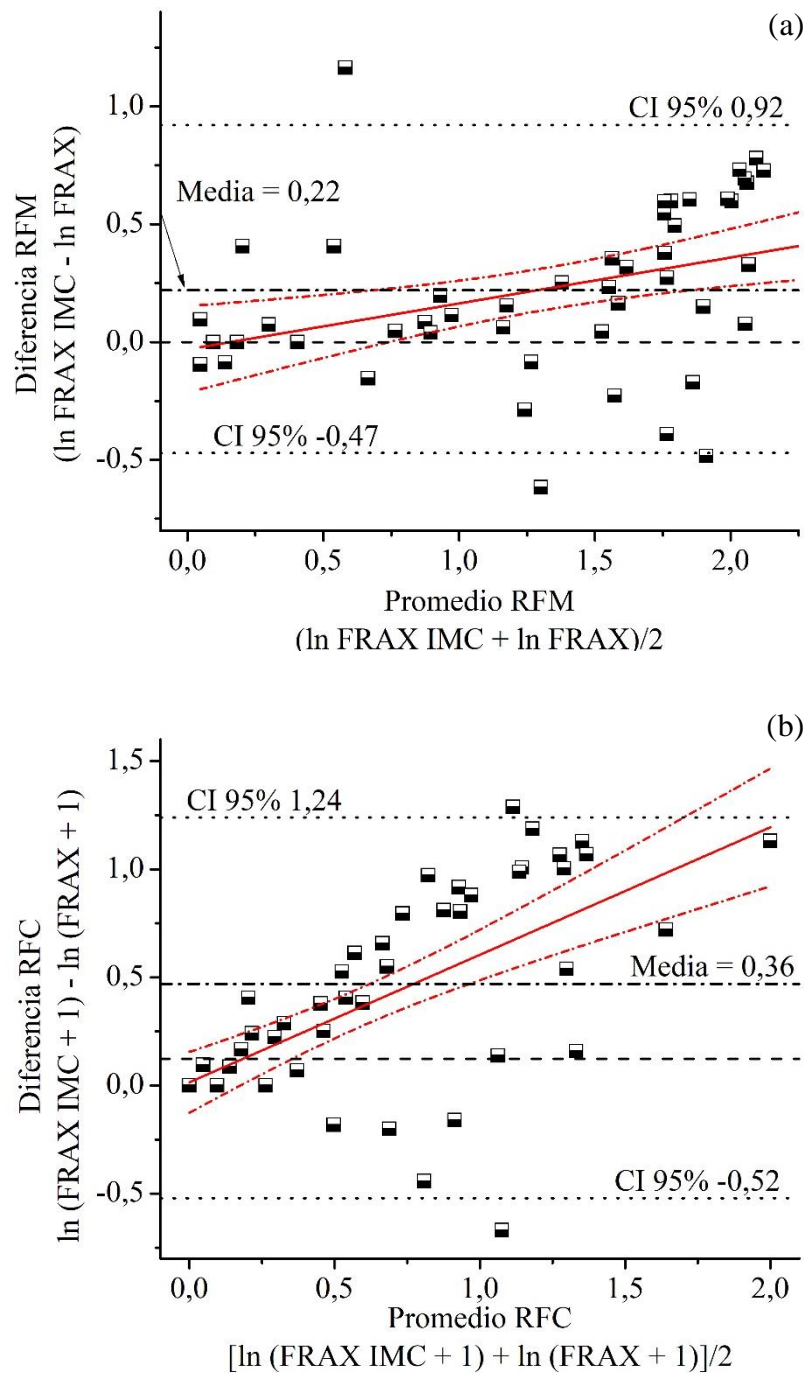


La probabilidad media de fractura estimada por el FRAX<sup>®</sup> IMC fue de  $5,6 \pm 4,0\%$  para el RFM, y para el RFC fue de  $1,8 \pm 2,2\%$ ; al incluir el valor correspondiente de la DMO, se

obtuvo valores de RFM de  $4,0 \pm 2,3\%$ , y para el RFC de  $0,7 \pm 0,89\%$ . La comparación entre ambos modelos se realizó por medio del gráfico de Bland–Altman, el cual se muestra en la Figura 4.13.

**Figura 4.13**

Gráficos de Bland–Altman. (a) Probabilidad de fractura mayor y (b) probabilidad de fractura de cadera



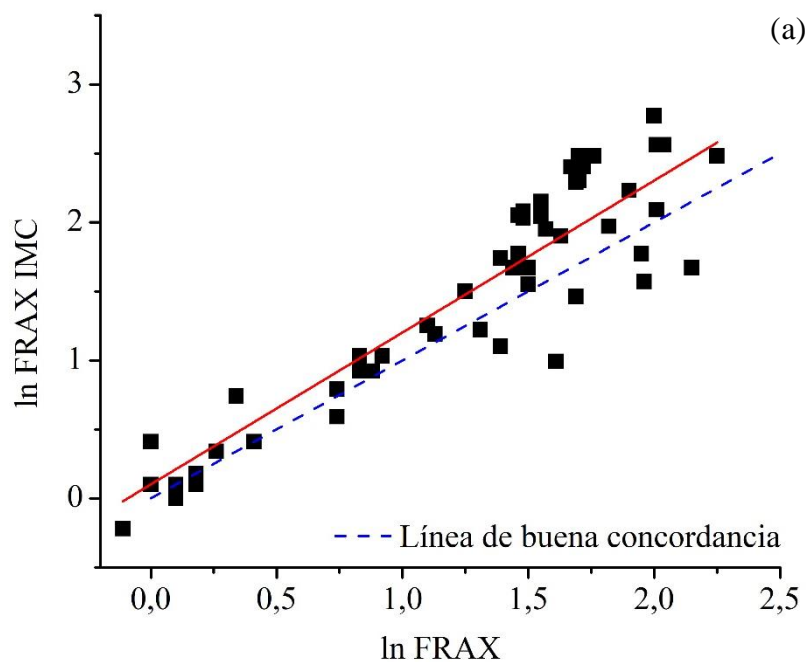
Puede observarse que más del 95% de los datos se encuentran dentro del intervalo diferencia media  $\pm 1,96$  DE. El sesgo de la diferencia media está representado por el espacio

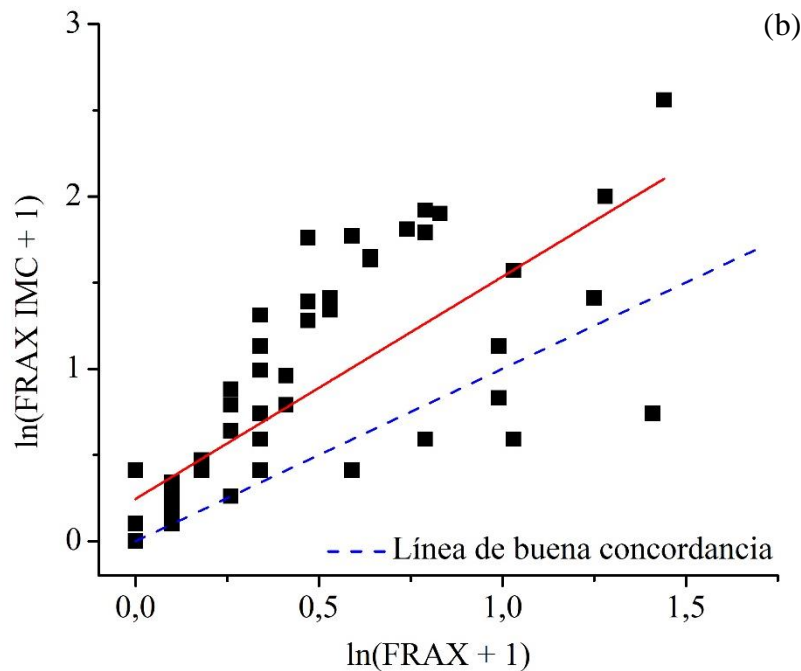
entre el eje X, que corresponde a las diferencias cero, y la línea paralela de trazo y punto. La diferencia media entre del RFM fue  $1,6 \pm 2,8\%$  (IC 95%  $-3,9$  a  $7,1$ ), y en el del RFC fue de  $1,3 \pm 2,0\%$  (IC 95%  $-2,7$  a  $5,2$ ). El sesgo positivo en el RFM parece deberse a probabilidades de fractura superiores a 5%, mientras que, para valores inferiores, los datos presentan menor dispersión, agrupados en torno de la línea de diferencia cero. Para el caso del RFC, el sesgo positivo se debe a la distribución de datos a largo de todo el rango medido. En ambos casos, una tendencia positiva parece ser evidente a lo largo de la distribución, según se desprende de la regresión lineal y de los límites del intervalo de confianza (95%). Es decir, que el modelo FRAX IMC asumirá sistemáticamente valores superiores al modelo FRAX<sup>®</sup> con proporciones de 1,92% y 2,97%, respectivamente.

El análisis gráfico del coeficiente de correlación de concordancia se muestra en la Figura 4.14. Los resultados sugieren una pobre correlación para el RFM ( $\rho_C = 0,857$ ) y el RFC ( $\rho_C = 0,527$ ); con coeficientes de correlación de Pearson de 0,91 (muy alta correlación) y 0,75 (alta correlación); y de coeficiente de exactitud de 0,93 y 0,69; respectivamente. Para el caso del riesgo de fractura de cadera se observa un marcado apartamiento de la línea de buena concordancia.

#### Figura 4.14

Gráfico del coeficiente de correlación de Lin. (a) Probabilidad de fractura mayor y (b) probabilidad de fractura de cadera





En su mayoría, las guías de práctica clínica para el manejo de la osteoporosis basan el inicio de su tratamiento en los valores de DMO y en la puntuación correspondiente del *T*-score. El modelo FRAX IMC (sin DMO) puede proporcionar la posibilidad de iniciar tratamiento en pacientes con alto riesgo de fractura basado en indicadores clínicos, y que no poseen acceso a la realización de una DXA. En un estudio reciente, se determinó que, para nuestro país, la probabilidad aumenta con la edad, desde el 1,5% a los 40 años al 27,5% a la edad de 90 años; donde en mujeres sin fractura previa, las probabilidades a 10 años de una fractura osteoporótica mayor y de cadera deben determinarse utilizando FRAX IMC. Mientras que, para probabilidades ubicadas por encima del umbral inferior, pero por debajo del umbral superior pueden ser considerados para un estudio de DMO usando DXA, reevaluando la probabilidad de fractura con posterioridad. Luego, las mujeres con probabilidades por encima del umbral de intervención deben ser consideradas para el tratamiento (Clark y col., 2017). Si bien, la concordancia entre el FRAX IMC y el FRAX<sup>®</sup> reportada en estudios previos oscila entre el 76 y el 99%, en muchos de estos casos, los modelos se encuentran ajustados y calibrados a la epidemiología local (ver Horta-Baas y col., 2017 y sus referencias). Dado que se han obtenido grados de correlación altos, puede asumirse que la principal fuente de discordancia entre los dos modelos es el error sistemático, probablemente debido al estudio clínico unicéntrico realizado. Por otro lado, variaciones en la altura del paciente debido a fracturas vertebrales o posturales, puede producir la subestimación del riesgo de fractura a través de la alteración de IMC, cuyo sesgo puede reducirse al considerar la altura máxima alcanzada durante la juventud (Gómez Vaquero & Roig Vilaseca, 2010). Además, para el cálculo del riesgo de fractura, el



modelo asume una exposición media a los factores de riesgo (principalmente para aquellos conocidos como dosis–dependientes) y no considera la reducción del riesgo de fractura en paciente que presenten consumo de suplementos vitamínicos o de calcio (lo que ha sido un aspecto importante dentro del grupo osteopénico) o deficiencia de estos.

## Capítulo 5

---

### CONCLUSIONES

#### 5.1. Conclusiones generales

El deterioro de la microestructura del tejido óseo, la fragilidad ósea y un aumento del riesgo de las fracturas, son la consecuencia más común y graves de la de osteoporosis; que puede conllevar a la discapacidad y mortalidad en los adultos mayores, particularmente en mujeres posmenopáusicas. Debido a ello el estudio del impacto de los factores de riesgos sobre la densidad mineral ósea constituye un campo muy activo en la investigación científica.

La diagnóstica cuantitativa de absorciometría de rayos X de energía dual se aplicó en mujeres predominantemente menopaúsicas a nivel de cadera y columna lumbar. Los valores de DMO se correlacionaron con un modelo de regresión lineal múltiple considerando varios factores de riesgo y/o hábitos de vida. Los resultados indicaron que, a nivel de cadera, los factores de riesgo de relevancia fueron el IMC, la exposición solar y el periodo no-fértil. Mientras que, a nivel de columna lumbar, el IMC, el consumo de alcohol y la exposición solar. Se encontró una correlación positiva entre la DMO y el IMC en ambos sitios, y se evaluó la asociación del sobrepeso u obesidad sobre la DMO, considerándose la razón DMO/peso corporal, indicando que reducción de la DMO en individuos con sobrepeso u obesidad. Se sugiere que el aumento de la DMO con el IMC puede estar relacionada con la interferencia de los tejidos blandos y para altos valores de IMC, en el caso de la columna lumbar, puede encontrarse afectada por la grasa abdominal. En relación al diagnóstico, se halló una tendencia a la disminución en el valor medio de la DMO. Adicionalmente, se determinó que las mujeres que se exponían frecuentemente al sol, a nivel cadera, presentan un valor medio de DMO mayor que aquellas que no lo hacían, aunque no se observaron diferencias apreciables entre el grupo normal y osteopénico. Por otro lado, se halló que a nivel de cadera la DMO presentaba una tendencia decreciente con la duración del período no-fértil, indicando que la edad de referencia para el inicio de controles de la DMO se ubicaría en torno a aproximadamente 10 años a partir del inicio de la menopausia. En cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, no se halló una diferencia significativa en los valores de DMO relativo al consumo. Sin embargo, se observó

una marcada diferencia dentro del grupo normal y osteopénico; indicando una tendencia hacia la disminución de la densidad mineral ósea con el consumo de bebidas alcohólicas.

Se corroboraron los valores de *T*-score relacionados con la densidad mineral ósea medidos a nivel de cadera y columna lumbar. Si bien se halló una correlación moderada entre ambos, no resultó posible inferir un valor de densidad mineral de un sitio a partir del otro. Esta diferencia puede relacionarse con variaciones biológicas en la composición del hueso en los distintos sitios como a errores de precisión asociados con la técnica de DXA.

Se investigó la aplicabilidad de los modelos FRAX<sup>®</sup> y FRAX IMC para la determinación del riesgo absoluto de fractura mayor y de cadera en mujeres osteopénicas. Se determinó que la probabilidad de fractura (mayor o de cadera) aumentaba al disminuir los valores de DMO. En este sentido, se halló que ~24% de las pacientes superaban el umbral de inicio de tratamiento a nivel cadera (> 3%). Por otro lado, la comparación entre los modelos por medio de las gráficas de Bland–Altman y del coeficiente de correlación de Lin, determinándose un marcado apartamiento de la línea de buena concordancia; hallándose en el primero, sesgos positivos debidos a probabilidades de fractura superiores a 5% en el caso de RFM y a lo largo de toda la distribución para el RFC, siendo indicativo de un error sistemático proporcional (1,92% para el RFM y de 2,97% para RFC); el cual puede asumirse como la principal fuente de discordancia entre los dos modelos, probablemente debido al estudio clínico unicéntrico.

## 5.2. Trabajos futuros

Las estimaciones indican que, en el mundo, la cantidad de personas de 60 años o más crecerá un 56% entre 2015 y 2030, pasando de 901 millones a 1400 millones; así mismo, para 2050, la población global de personas mayores, habrá aumentado más de dos veces su tamaño en 2015, llegando a casi 2100 millones. Teniendo en cuenta lo antes mencionado, resulta necesario la formulación e implementación de estrategias para mejorar la salud ósea de la población, mediante la aplicación de políticas públicas destinadas a la prevención y promoción de hábitos de vida saludables permitiendo que la población tenga mayor acceso y disponibilidad a las mismas, fomentando la aplicación de estrategias de hábitos saludables en edades tempranas con el fin de mejorar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de padecer osteoporosis en la edad adulta.

## Referencias

- Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos, AACO (2010). *Tabaquismo y la salud músculo-esquelética*. Recuperado el 9 de septiembre de 2022 de <https://orthoinfo.aaos.org/es/staying-healthy/tabaquismo-y-la-salud-musculoskeletal-health/>
- Adams, J. (2009). Quantitative computed tomography. *Eur. J. Radiol.*, 71(3), 415–424. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.074>
- Adams, J. (2013). Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. En Guglielmi, G. (Ed.), *Osteoporosis and Bone Densitometry Measurements. Medical Radiology* (pp. 101–122). Springer. [https://dx.doi.org/10.1007/174\\_2012\\_789](https://dx.doi.org/10.1007/174_2012_789)
- Aguilera–Barreiro, M., Rivera–Márquez, J., Trujillo–Arriaga, H., Ruiz–Acosta, J., & Rodríguez–García, M. (2013). Impacto de los factores de riesgo en osteoporosis sobre la densidad mineral ósea en mujeres perimenopáusicas de la Ciudad de Querétaro, México. *ALAN*, 63(1), 211–28.
- Al Anouti, F., Taha, Z., Shamim, S., Khalaf, K., Al Kaabi, L., & Alsafar, H. (2019). An insight into the paradigms of osteoporosis: From genetics to biomechanics. *Bone Reports*, 11: 100216. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100216>
- Al–Bashaireh, A., Haddad, L., Weaver, M., Chengguo, X., Kelly, D., & Yoon, S. (2018). The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J. Osteoporos.*, 2018: 1206235. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/1206235>
- Albrahim, T., & Binobead, M. (2019). Vitamin D status in relation to age, bone mineral density of the spine and femur in obese Saudi females - A hospital-based study. *Saudi Pharm. J.*, 27(2), 200–207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2018.10.004>
- Algañaraz, E. (2003). *Osteoporosis y sus factores de riesgo. Efecto del humo del tabaco sobre los huesos*. Recuperado el 9 de septiembre de 2022 de <http://www.tabaquismo.freehosting.net/OSTEOPOROSIS/TABACO%20Y%20OSTEOPOROSIS.htm>
- Anesto, J., de la Cagigas, A., & Jorna, A. (2005). Influencia del estilo de vida y los hábitos nutricionales sobre la calidad de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 11(2): 80–88.
- Ardawi, M.-S., Qari, M., Rouzi, A., Maimani, A., & Raddadi, R. (2010). Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor

- genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 22(2), 463–475. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1249-7>
- Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, AAOMM (2017). Utilidad de la densitometría ósea. Recuperado el 15 de julio de 2022 de <https://aaomm.org.ar/utilidad-de-la-densitometria-osea/>
- Asociación Mundial de Medicina, AMM (2017). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Recuperado de: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Asomaning, K., Bertone–Johnson, E., Nasca, P., Hooven, F., & Pekow, P. (2006). The Association between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination. *J. Womens Health*, 15(9), 1028–1034. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2006.15.1028>
- Bagur Calafat, C. (2007). Ejercicio físico y masa ósea (I). Evolución ontogénica de la masa ósea e influencia de la actividad física sobre el hueso en las diferentes etapas de la vida. *Apunts. Medicina de L'Esport*, 42(153): 40–6.
- Baim, S., Binkley, N., Bilezikian, J., Kendler, D., Hans, D., Lewiecki, E., & Silverman, S. (2008). Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J. Clin. Densitom.*, 11(1), 75–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.007>
- Barberán, M., Aguilera, G., Brunet, L., & Maldonado, F. (2014). Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Rev. Hosp. Clín. Univ. Chile*, 25: 127–34.
- Bastida Calvo, C. (2015). *Guía práctica del manejo de la osteoporosis y de la prevención de la fractura por fragilidad en atención primaria*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Recuperado el 30 de marzo de 2022 de [https://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/osteoporosis\\_guia.pdf](https://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/osteoporosis_guia.pdf)
- Bellver, M., & Pujol, P. (1997). *Osteoporosis y Ejercicio Físico*. CAR, Sant Cugat del Vallés en Temes actuales en Actividad Física y Salud. Menarini, Barcelona.
- Blake, G., Wahner, H., & Fogelman, I. (1999) The evaluation of osteoporosis: dual energy x-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. Martin Dunitz, London
- Brüel, A., Ilsø Christensen, E. Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K., & Geneser, F. (2015). *Geneser Histología* (4a ed.). Panamericana.

- Calvo, M., Whiting, S., & Barton, C. (2005). Vitamin D Intake: A Global Perspective of Current Status. *The Journal of Nutrition*, 135(2), 310–316. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/135.2.310>
- Camacho–Sandoval, J. (2018). Coeficiente de concordancia para variables continuas. *Acta Médica Costarricense*, 50(4), 211–212.
- Cañete, M., Fontoira, E., Gutiérrez San José, B., & Mancheva, S. (2013). Osteocondroma: diagnóstico radiológico, complicaciones y variantes. *Rev. Chil. Radiol.*, 19(2), 73–81. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082013000200006>
- Caparros, A. (2002). *Efectos del hábito tabáquico sobre la masa ósea, remodelado ósea, hormonas sexuales y otras hormonas y eje parathormona-vitamina D y análisis de la suspensión del tabaquismo* [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona. Recuperado el 23 de agosto de 2022 de <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4410/asc1de1.pdf>
- Chawla, J., Sharma, N., Arora, D., Arora, M., & Shukla, L. (2018). Bone densitometry status and its associated factors in peri and post menopausal females: A cross sectional study from a tertiary care centre in India. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 57(1), 100–105. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2017.12.034>
- Choy, M. (2017). Paget’s Disease of the Skull: A “Cotton Wool” Appearance. *Int. J. Clin. Med. Images*, 4(6), 1000567. <https://dx.doi.org/10.4172/2376-0249.1000567>
- Clark, P., Chico, G., Carlos, F., Zamudio, F., Pereira, R., Zanchetta, J., & Castillo, J. (2014). Osteoporosis en América Latina: revisión de panel de expertos. *Medwave*, 13(8): e5791. <https://dx.doi.org/10.5867/medwave.2013.08.5791>
- Clark, P., Denova–Gutiérrez, E., Zerbini, C., Sanchez, A., Messina, O., Jaller, J., Campusano, C., Orces, C., Riera, G., Johansson, H., & Kanis, J. A. (2017). FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos. Int.*, 29(3), 707–715. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4341-4>
- Claus–Hermberg, H., Bagur, A., Messina, O., Negri, A., Schurman, L., & Sánchez, A. (2009). FRAX™: un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina*, 69(5), 571–575. Recuperado el 25 de octubre de 2022, de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802009000600017&Ing=es&tIng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000600017&Ing=es&tIng=es).
- Clynes, M., Harvey, N., Curtis, E., Fuggle, N., Dennison, E., & Cooper, C. (2020). The epidemiology of osteoporosis. *Br. Med. Bull.*, 133(1): 105–117 <https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldaa005>

- Compston, J., Flahive, J., Hosmer, D., Watts, N., Siris, E., Silverman, S., Saag, K., Roux, C., Rossini, M., Pfeilschifter, J., Nieves, J., Netelenbos, J., March, L., LaCroix, A., Hooven, F., Greenspan, S., Gehlbach, S., Díez-Pérez, A., Cooper, C., Chapurlat, R., Boonen, S., Anderson, F., Adami, S., & Adachi, J. (2014). Relationship of Weight, Height, and Body Mass Index With Fracture Risk at Different Sites in Postmenopausal Women: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J. Bone Miner. Res.*, 29(2), 487–493. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2051>
- Contreras, F, Fouillioux, C, Bolívar, A, Jiménez, S, Rodríguez, S, García, M, Montero, E, Cabrera, J, Suárez, N, & Velasco, M. (2001). Osteoporosis: Factores de Riesgo, Prevención y Tratamiento. *Arch. Ven. Farmacol. Terap.*, 20(1), 27–37.
- Cooper, C. (2007). *Invierta en sus huesos. Superando los riesgos. Conozca y reduzca sus factores de riesgo de osteoporosis*. International Osteoporosis Foundation (IOF). Disponible en: <http://www.iofbonehealth.org/latinoamerica/publicaciones.html>
- Cummings, S., Nevitt, M., Browner, W., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K., Cauley, J., Black, D., & Vogt, T. (1995). Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 332(12), 767–773. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>
- Datosmacro (2022). *Argentina - Gasto público 2021*. Recuperado el 15 de agosto de 2022, de <https://datosmacro.expansion.com/estado/gasto/argentina>.
- Dawson-Hughes, B. (2005). Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 293(18), 2257–2264. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>
- Dawson-Hughes, B. (2006). *Invierta en sus huesos. Bone Appétit. El rol de los alimentos y la nutrición en el desarrollo y mantenimiento de huesos fuertes*. International Osteoporosis Foundation.
- del Rio Barquero, L., & Roig Vilaseca, D. (2001). Actividad Física y Calidad Ósea. *Arch. Med. Deporte*, 18(83), 211–221.
- Dirección Nacional de Población, DNP (2021). *La natalidad y la fecundidad en Argentina entre 1980 y 2019*. Registro Nacional de las Personas, Ministerio del Interior de la Nación. Recuperado el 22 de septiembre de 2022 de [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/09/informe\\_natalidad\\_y\\_fecundidad\\_entre\\_1980y2019.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/09/informe_natalidad_y_fecundidad_entre_1980y2019.pdf)
- Espina Riera, B., & González-Macía, J., (2008). Patogenia de la osteoporosis esteroidea. *REEMO*, 17(3), 44–48. [https://dx.doi.org/10.1016/S1132-8460\(08\)71139-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1132-8460(08)71139-5)

- Estébanez Seco, S., Yakovyshyn, L., Hernández Moreno, F. de B., Magallán Muñoz, A., Tena Rubio, J., Hernández Sanz, A., Rey Rey, J., & Villarín Castro, A. (2010). Aplicabilidad de la herramienta FRAX® en pacientes con Osteoporosis. *Rev. Clín. Med. Familia.*, 3(2), 83-87. Recuperado el 27 de octubre de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2010000200005&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000200005&lng=es&tlng=es).
- Felson, D. (1993). Effects of weight and BMI on BMD in men and women: Framingham study. *J. Bone Mine. Res.*, 8(52), 567–573. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080507>
- Francis Jarrosay, L., Mireya Jarrosay Speck, C., Sánchez Fernandez, G., Simón Duvergel, N., Rider Hernández Martínez, R. (2006). Osteoporosis. Problema social actual. *Rev. Inf. Cient.*, 95(6): 1052–1066.
- FRAX (2008). *Fracture Risk Assessment Tool*. Disponible en <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/reference.aspx?lang=sp>
- Fujiwara, S. (2017). Differences in prevalence of Osteoporosis diagnosis by bone density measurement within various bone sites. *Nippon Rinsho*, 65(9): 117–120.
- Gallagher, D., Heymsfield, S., Heo, M., Jebb, S., Murgatroyd, P., & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72(3), 694–701. <https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
- Gallego–Goyanes, A., & Caeiro–Rey, J. (2017). Tratamiento de la osteomielitis crónica de tibia: a propósito de un caso y revisión bibliográfica. *Rev. Col. Ortop. Traumatol.*, 31(1), 41–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rccot.2017.01.005>
- Gallo Vallejo, F., Medina Abellán, M., Giner Ruiz, V., Nieto Pol, E., León Vázquez, F., Pérez Martín, A., Mas Garriga, X., & Vargas Negrín, F. (2014). *Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento*. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
- García–Concha A., Onofre–Castillo J., Córdova–Chávez, N., Santana–Vela, I., Torres–Gómez, E., & Martínez–Aparicio, J. (2015). Medición de la densidad mineral ósea y los factores de riesgo asociado. *Anal. Radiol. Méx.*, 14:154–159.
- Giavarina, D. (2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochem. Med.*, 25(2), 141–151. <https://dx.doi.org/10.11613/bm.2015.015>
- Godos, J., Giampieri, F., Chisari, E., Micek, A., Paladino, N., Forbes–Hernández, T., Quiles, J., Battino, M., La Vignera, S., Musumeci, G., & Grosso, G. (2022). Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose–



- Response Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(3), 1515. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031515>
- Gómez Vaquero, C., & Roig Vilaseca, D. (2010). ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin. Fund. Esp. Reumatol.*, 11(3), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.03.001>
- Guerri, S., Mercatelli, D., Aparisi Gómez, M., Napoli, A., Battista, G., Guglielmi, G., & Bazzocchi, A. (2018). Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant. Imaging. Med. Surg.*, 8(1), 60–85. <https://dx.doi.org/10.21037/qims.2018.01.05>
- Guise, T. (2006). Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *Oncologist*, 11(10), 1121–1131. <https://dx.doi.org/theoncologist.11-10-1121>
- Gutiérrez-Polo, R. (2003). Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *Anal. Sist. Sanit. Navarra*, 26(3), 63–80. Recuperado en 03 de septiembre de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000600006&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600006&lng=es&tlng=es).
- Hermoso de Mendoza, M. (2003). Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *Anal. Sist. Sanit. Navarra*, 26(3), 29–52. Recuperado el 29 de julio de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000600004&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000600004&lng=es&tlng=es)
- Hernández de Sosa, N. (2016). Estudio genético de la osteoporosis: heredabilidad de las propiedades densitométricas, estructurales y de resistencia ósea [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Hernández Sampieri, R., Collado, C., & Pilar Baptista, M. (2014). Metodología de la investigación (6ta ed.). Mc Graw Hill Education: México.
- Hildebrand, T., Laib, A., Müller, R., Dequeker, J., & Rüegsegger, P. (1999). Direct Three-Dimensional Morphometric Analysis of Human Cancellous Bone: Microstructural Data from Spine, Femur, Iliac Crest, and Calcaneus. *J. Bone Miner. Res.*, 14(7), 1167–1174. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1167>
- Horta-Baas, G., Pérez Bolde-Hernández, A., Pérez-Pérez, A., Vergara-Sánchez, I., & Romero-Figueroa, M. del S. (2017). Concordancia del FRAX México con y sin el valor de la densidad mineral ósea en la evaluación del riesgo de fractura en la práctica clínica diaria. *Med. Clín.*, 148(9), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.025>
- Hou, J., He, C., He, W., Yang, M., Luo, X., & Li, C. (2020). Obesity and Bone Health: A Complex Link. *Front. Cell Dev. Biol.*, 8:600181. <https://dx.doi.org/10.1359/10.3389/fcell.2020.600181>

- Internacional Osteoporosis Foundation, IOF (2007). Invierta en sus huesos. Superando los riesgos. Conozca y reduzca sus factores de riesgo de osteoporosis. Campaña Internacional de la IOF contra la Osteoporosis 2007–2008. Recuperado de: <https://www.osteoporosis.foundation/latinoamericana/publicaciones.html>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH (2001). ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice. *J Postgrad. Med.*, 47(1), 45–50.
- Kanis, J. (1996). Estrogens, the Menopause, and Osteoporosis. *Bone*, 19(5), 185S–190S. [https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282\(96\)00257-8](https://dx.doi.org/10.1016/s8756-3282(96)00257-8)
- Kanis, J., Harvey, N., Cooper, C., Johansson, H., Odén, A., & McCloskey, E. (2016). A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch. Osteoporos.*, 11(1), 25. <https://dx.doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>
- Kanis, J., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., & McCloskey, E. (2008). FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.*, 19(4), 385–397. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>
- Kanis, J., McCloskey, E., Johansson, H., Oden, A., Melton, L., & Khaltsev, N. (2008). A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 42(3), 467–475. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.001>
- Kanis, J., Melton, L., Christiansen, C., Johnston, C., & Khaltsev, N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 9(8), 1137–1141. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>
- Karampinos, D., Ruschke, S., Dieckmeyer, M., Diefenbach, M., Franz, D., Gersing, A., Krug, R., & Baum, T. (2017). Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J. Magn. Reson. Imaging*, 47(2), 332–353. <https://dx.doi.org/10.1002/jmri.25769>
- Kelley, W. (1993). *Medicina interna* (2ª ed., Vol. 2). Panamericana.
- Lazcano-Ponce, E., Tamayo, J., Diaz, R., Burguete, A., & Salmerón, J. (2019). Correlation trends for bone mineral density in Mexican women: evidence of familial predisposition. *Salud Pública Mex.*, 51(1): 93–9.
- Lee, H. J., Kim, C. O., & Lee, D. C. (2021). Association between Daily Sunlight Exposure and Fractures in Older Korean Adults with Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Yonsei Med. J.*, 62(7), 593–599. <https://dx.doi.org/10.3349/ymj.2021.62.7.593>
- Lejarraga, H., Sanchirico, F., & Cusminsky, M. (1980). Age of menarche in urban Argentinian girls. *Ann. Hum. Biol.*, 7(6), 579–581. <https://doi.org/10.1080/03014468000004691>

- Lin, L. (1989). A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics*, 45(1), 255. <https://dx.doi.org/10.2307/2532051>
- Lin, L., Hedayat, A., Sinha, B., & Yang, M. (2002). Statistical Methods in Assessing Agreement: Models, Issues, and Tools. *J. Am. Stat. Assoc.*, 97(457), 257–270. <http://www.jstor.org/stable/3085780>
- Lips, P. (2004). *Invierta en sus huesos. Calidad de vida. ¿Por qué prevenir la primera fractura?* International Osteoporosis Foundation (IOF). Disponible en: <http://www.iofbonehealth.org/latinoamerica/publicaciones.html>
- López Rubio, M., Tárraga López, P., Naharro De Mora, F., Rodríguez Montes, J., Tárraga Marcos, M., Sarek, I., Frias López, M. (2016). Alteraciones de masa ósea en pacientes con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con Levotiroxina a dosis sustitutiva. *JONNPR*, 1(5): 163–168. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.2016.1.5.1050>
- Lozano Gallardo, M., Moreno Casado, M. J., Muñoz Del Blanco, M., Fernandez Vila, L., Crespo Rodriguez, A. M., & Vega Gonzalez, M. L. (2018). Osteosarcomas: De la semiología clásica a las técnicas multimodalidad. *Seram*. Recuperado el 4 de abril de 2022 de <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2203>
- Mahan, K., & Escott-Stump, S. (2001). *Nutrición y dietoterapia de Krause* (9na Ed.). Elsevier.
- Mas, J. (2015). Estudio descriptivo de las características densitométricas y factores relacionados con la osteoporosis, en una población de personas mayores de Mallorca [Tesis doctoral]. Universitat de les Illes Balears.
- May, H., Murphy, S., & Khaw, K. T. (1995). Bone mineral density and its relationship to skin colour in Caucasian females. *Eur. J. Clin. Invest.*, 25(2), 85–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01531.x>
- Montgomery, D., Peck, E., & Vining, G. (2012). *Introduction to linear regression analysis*. (5ta ed.). Wiley.
- Moro Álvarez, J. (2001). Fármacos que afectan el metabolismo del hueso. *REEMO*, 10(2), 56–64.
- Mukaka, M. (2012). Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med. J.*, 24(3): 69–71.
- Naharro de Mora, F. (2010). Hipotiroidismo y osteoporosis relación con el tratamiento basado en hormonas tiroideas [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid.
- National Institute of Health, NIH (2018). *Lo que las personas con diabetes deben saber sobre la osteoporosis*. Institutos Nacionales de la Salud, Centro Nacional de Información sobre la Osteoporosis y las Enfermedades Óseas. Recuperado el 10 de septiembre de

- 2022 de [https://www.bones.nih.gov/sites/bones/files/pdfs/diabetesosteo-spanish-508\\_0\\_0.pdf](https://www.bones.nih.gov/sites/bones/files/pdfs/diabetesosteo-spanish-508_0_0.pdf)
- National Institute of Health, NIH (2022). *Vitamina D. Hoja informativa para consumidores*. Recuperada el 20 de agosto de 2022 de <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-Consumer/>
- NCD Risk Factor Collaboration, NCD-RisC (2016). *Body –mass index. Evolution of BMI over time*. Recuperado el 21 de septiembre de 2022 de <https://www.ncdrisc.org/index.html>
- NCD Risk Factor Collaboration, NCD-RisC (2019). *Height. Evolution of height over time*. Recuperado el 21 de septiembre de 2022 de <https://www.ncdrisc.org/index.html>
- Nguyen, T. (2000). Osteoporosis in elderly men and women; effects of dietary calcium, physical activity and BMI. *J.Bone Mine. Res.*, 15(2), 322–331. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.2.322>
- Oei, L., Koromani, F., Rivadeneira, F., Zillikens, M., & Oei, E. (2016). Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant. Imaging. Med. Surg.*, 6(6), 680–698. <https://dx.doi.org/10.21037/qims.2016.12.13>
- Oliveri, M., Plantalech, L., Bagur, A., Wittich, A., Rovai, G., Pusiol, E., Lopez Giovanelli, J., Ponce, G., Nieva, A., Chaperon, A., Ladizesky, M., Somoza, J., Casco, C., Zeni, S., Parisi, M., & Mautalen, C. (2005). Elevado incidencia de insuficiencia de vitamina D en los adultos sanos mayores de 65 años en diferentes regiones de la Argentina. *Actualizaciones en osteología, 1*: 40–46.
- Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, UNESCO (2005). Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. París.
- Organización Mundial de la Salud, OMS (1994). *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, 843. Genova, Suiza.
- Organización Mundial de la Salud, OMS (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, 894(1–12), 1–253.
- Organización Mundial de la Salud, OMS (2010). Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool WebVersion 3.2 (Internet). Universidad de Sheffield, Reino Unido. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>
- Organización Mundial de la Salud, OMS (2019). Institute of Health Metrics. Washington, DC.

- Organización Panamericana de la Salud –OPS– y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, CIOMS (2016). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (4ta ed.). Ginebra.
- Pantelides, E. (1992). Mas de un siglo de fecundidad en la Argentina: su evolución desde 1896. *CENEP*. Buenos Aires, Argentina.
- Pedraz Penalva, M. (2014). Artralgias migratorias y lesiones óseas esclerosantes. Diagnóstico diferencial. *Rev Osteoporos Metab Miner.*, 6(1): 23-26. <https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000100006>
- Plantalech, L. (2005). Mapa de Hipovitaminosis D en Argentina. *Actualizaciones en Osteología*, 1: 11–15.
- Pozzo, M. (2005). Vitamina D: acciones no clásicas. *Actualizaciones en osteología*, 1: 28–33.
- Quesada Gómez, M., & Heureux, N. (2019). Vitamina D libre: una determinación en aumento. *Rev. Osteop. Metabol. Min.*, 11(1), 30–34. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2019000100006>
- Ralston, S., & Uitterlinden, A. (2010). Genetics of Osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 31(5), 629–662. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0044>
- Rogers, A., Saleh, G., Hannon, R., Greenfield, D., & Eastell, R. (2002). Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 87(10), 4470–4475. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020396>
- Rozas–Moreno, P., Reyes–García, R., Jódar–Gimeno, E., Varsavsky, M., Luque–Fernández, I., Cortés–Berdonces, M., Muñoz–Torres, M. (2017). Recomendaciones sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos en el hueso. *Endocrinol. Diabetes Nutr.*, 64, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.001>
- Rozman, C. (1997). *Compendio de medicina interna*. Harcourt Brace.
- Rozman, C., & Cardellach, F. (2017). *Compendio de medicina interna*. Elsevier Health Sciences Spain: Barcelona
- Rudman, H., Birrell, F., Pearce, M., Tuck, S., Francis, R., Treadgold, L., & Hind, K. (2019). Obesity, bone density relative to body weight and prevalent vertebral fracture at age 62 years: the Newcastle thousand families study. *Osteoporos. Int.* <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-04817-3>
- Sahni, S., & Kiel, D. (2015). Smoking, Alcohol, and Bone Health. En Holick, M., & Nieves, J. (Eds.), *Nutrition and Bone Health* (2da ed., pp. 489–504). Springer. <https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2001-3>

- Salamat, M., Salamat, A., & Janghorbani, M. (2016). Association between Obesity and Bone Mineral Density by Gender and Menopausal Status. *Endocrin. Metab.*, *31*(4), 547–558. <https://dx.doi.org/10.3803/enm.2016.31.4.547>
- Salica, D. (2003). Osteoporosis inducida por el tabaco. *Rev. Arg. Osteol.*, *2* (1), 20-25.
- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. (2018). Correlation Coefficients. *Anesth. Analg.*, *126*(5), 1763–1768. <https://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000002864>
- Schuman, L., Bagur, A., Claus–Hermberg, H., Messina, O., Negri, A., & Sanchez, A. (2007). Guía para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Rev. Arg. Osteol.*, *6*(3), 27–40.
- Skrzek, A., Koziel, S., & Ignasiak, Z. (2014). The optimal value of BMI for the lowest risk of osteoporosis in postmenopausal women aged 40–88 years. *HOMO- J. Comp. Hum. Biol.*, *65*(3), 232–239. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchb.2014.01.003>
- Slemenda, C., Turner, C., Peacock, M., Christian, J., Sorbel, J., Hui, S., & Johnston, C. (1996). The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporos. Int.*, *6*(2), 178–182. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01623944>
- Sollmann, N., Löffler, M. T., Kronthaler, S., Böhm, C., Dieckmeyer, M., Ruschke, S., Kirschke, J., Carballido-Gamio, J., Karampinos, D., Krug, R., & Baum, T. (2020). MRI–Based Quantitative Osteoporosis Imaging at the Spine and Femur. *J. Magn. Reson. Imaging*, *54*(1):12–35. <https://dx.doi.org/10.1002/jmri.27260>
- Sonzini Astudillo, B. (2022). Columna–spine [Fotografía]. <https://www.instagram.com/drsonzini/>
- Souberbielle, J–C. (2011). *Vitamina D*. Montpellier
- Spivacow, F. R., & Sánchez, A. (2010). Epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in Argentina, 2009. *Arch. Osteoporos.*, *5*(1–2), 1–6. <https://dx.doi.org/10.1007/s11657-010-0038-4>
- Squillace, C., Oliva, M., Alorda, B., Belén, L., Maffei, L., Rossi, M., & Torresani, M. (2013). Relación entre densidad mineral ósea, pérdida de talla y estilo de vida de mujeres adultas. *Actual. Osteol.*, *9*(1): 36–46.
- Steinschneider, M., Hagag, P., & Rapoport, M. (2003). Discordant effect of BMI on BMD and speed of sound. *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol.4p-1-6.
- Stillman, R., Lohman, T., Slaughter, M., & Massey, B. (1986). Physical Activity and Bone Mineral Content in Women Aged 30 to 85 years. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, *18*(5), 576–80.

- Torresani, M. (2006). *Aprendamos a comer*. Buenos Aires (Argentina): Librería Akadia Editorial.
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2008). *Principios de anatomía y fisiología*. (11ª ed.). Editorial Panamericana.
- Villanueva, M. (2010). *Patología osteoarticular*. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
- Weng, W., Li, H., & Zhu, S. (2022). Overlooked Bone Metabolic Disorder: Cigarette Smoking–Induced Osteoporosis. *Genes*, *13*(5), 806. <https://dx.doi.org/10.3390/genes13050806>
- WorldData (2022). *Average height and weight by country*. Recuperado el 21 de septiembre de 2022 de <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>
- Wosje, K., & Kalkwarf, H. (2006). Bone density in relation to alcohol intake among men and women in the United States. *Osteoporos. Int.*, *18*(3), 391–400. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0249-0>
- Wu, S., & Du, X. (2016). Body Mass Index May Positively Correlate with Bone Mineral Density of Lumbar Vertebra and Femoral Neck in Postmenopausal Females. *Med Sci Monit.*, *14*(22):145-51. <https://dx.doi.org/10.12659/msm.895512>.
- Yoon, V., Maalouf, N., & Sakhaee, K. (2012). The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos. Int.*, *23*(8), 2081–2092. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-1940-y>
- Zhao, L., Liu, Y., Liu, P., Hamilton, J., Recker, R., & Deng, H. (2007). Relationship of obesity with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, *92*(5), 1640–1646. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/135.2.310>

## Hoja de información del estudio

La presente encuesta se realiza en el marco del proyecto de Tesina denominado: “*Factores predisponentes relacionados con hábitos de vida en el diagnóstico de osteoporosis en mujeres adultas de la región de Arias (Cba)*” cuyas autoras son Coello, Jéssica y Stolle, Fátima, pertenecientes a la carrera de Licenciatura en Producción de Bio-imágenes (UTN-FRVT).

**Su participación es completamente voluntaria; si no desea realizar la encuesta su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.**

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al/la encuestador/a que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

**1) ¿Por qué se realiza este estudio?**

El propósito/objetivo de esta investigación es la realización de una tesina de grado.

**2) ¿Tendré beneficios por participar?**

Es probable (aunque no seguro) que Ud. no se beneficie con los resultados de este estudio; esperamos que sí sea útil para determinar acciones de prevención e información sobre la osteoporosis en la región.

**3) ¿Tendré riesgos por participar?**

Ud. no tiene riesgo de lesiones si participa en este estudio.

**4) ¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales?**

La encuesta y los datos serán tratados en forma confidencial según lo exige la ley.

**5) ¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales?**

El grupo de investigación podrá acceder a los datos y a toda aquella información recabada a los fines de este estudio de investigación.

**6) ¿Qué gastos tendré si participo del estudio?**

Ud. no tendrá gasto alguno por participar.

**7) ¿Me darán información sobre los resultados del estudio luego de su finalización?**

No resulta necesario, aunque si lo desea puede solicitarlo.

**8) ¿Puedo dejar de participar en cualquier momento, aún luego de haber aceptado?**

Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la encuesta en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención médica posterior; simplemente deberá notificar al encuestador/a de su decisión (oralmente). Si algunas preguntas la ponen incómoda, dígaselo al encuestador y puede no contestar alguna de ellas si así lo prefiere. De todas maneras, lo ideal es tratar de dar toda la información requerida para que el estudio se haga en forma correcta. Puede suspender su participación en cualquier momento. Luego de que retire su consentimiento no se podrán obtener datos sobre Ud. pero toda la información obtenida con anterioridad sí será utilizada.

**9) ¿Me pagarán por participar?**

No se le pagará por su participación en este estudio.



**10) ¿Puedo hablar con alguien si tengo dudas sobre el estudio o sobre mis derechos como participante de un estudio de investigación?**

El/la encuestador/a esta obligado/a presentar toda la información necesaria sobre el estudio que Ud. desee. Si las respuestas brindadas no le resultan satisfactorias puede retirar su consentimiento para participar en la encuesta sin que esto la perjudique en su atención posterior.

**Consentimiento informado**

He leído la hoja de información y he recibido una explicación satisfactoria sobre los procedimientos del estudio y su finalidad.

He quedado satisfecha con la información recibida, la he comprendido y fueron respondidas todas mis dudas. Comprendo que mi decisión de participar es voluntaria.

Presto mi consentimiento para la realización de la encuesta propuesta y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al encuestador.

---

Firma, aclaración y fecha

## Encuesta sobre factores de riesgo de osteoporosis relacionados con hábitos de vida

### 1. Datos personales

Edad (años): ..... Altura (cm): .....

Peso (kg): .....

Localidad: .....

*A completar por el encuestador:*

IMC: ..... Grado: .....

Insuficiencia ponderal: < 18.5; Normal: 18.5 – 24.9; Pre-obesidad: 25.0 – 29.9; Obesidad clase I: 30.0 - 34.9; Obesidad clase II: 35.0 – 39.9; Obesidad clase III: > 40.0

### 2. Menopausia (Marcar con una X donde corresponda)

Edad de primera menstruación (años): .....

Edad de inicio de la menopausia (años): .....

Si presentó menopausia, ¿fue natural? SI ..... NO .....

¿Presenta algún caso de histerectomía? SI ..... NO .....

### 3. Gestación

Cantidad de embarazos: .....

### 4. Patologías pre-existentes, crónicas y tratamientos.

#### 4.1. Diabetes (Marcar con una X donde corresponda)

¿Es diabético? SI ..... NO .....

Si es diabético, ¿de qué tipo? Tipo I ..... Tipo II ..... Gestacional .....

Si es diabético, ¿Qué medicación consume? .....

#### 4.2. Tiroidismo (Marcar con una X donde corresponda)

¿Presenta enfermedad de tiroides? SI ..... NO .....

Si la presenta, ¿de qué tipo? Hipertiroidismo: ..... Hipotiroidismo: .....

Si la presenta, ¿realiza tratamiento? SI ..... NO .....

Si realiza tratamiento, ¿qué medicación consume? .....

#### 4.3. Enfermedad renal (Marcar con una X donde corresponda)

¿Presenta enfermedad renal? SI ..... NO .....

Si la presenta, ¿desde cuándo (meses)? .....

Si la presenta, ¿debe realizarse diálisis? SI ..... NO .....

Si realiza diálisis, ¿con qué frecuencia? .....

4.4. *Consumo de corticoides* (Marcar con una X donde corresponda)

¿Presenta alguna patología que implique el consumo de corticoides? SI ..... NO .....

Si la presenta, ¿de qué tipo de patología se trata? .....

Si la presenta, ¿qué tipo de corticoide consume? .....

¿Cuánto hace que está realizando el tratamiento (meses)? .....

4.5. *Patologías tumorales* (Marcar con una X donde corresponda)

¿Transitó patologías tumorales que hayan requerido radioterapia y/o quimioterapia? SI ..... NO .....

Si transitó, ¿cuál? Quimioterapia: ..... Radioterapia: .....

Si recibió quimioterapia, ¿durante cuánto tiempo (meses)? .....

Si recibió radioterapia, ¿durante cuánto tiempo (meses)? .....

4.6. *Enfermedades crónicas* (Marcar con una X donde corresponda)

¿Presenta enfermedad crónica? SI ..... NO .....

Si presenta, ¿cuál? .....

4.7. *Historial de fracturas* (Marcar con una X donde corresponda)

¿Sus padres presentan historial de fractura de cadera (fractura femoral)? SI ..... NO .....

**5. Hábitos de vida**

5.1. *Consumo de tabaco* (Marcar con una X donde corresponda)

¿Es fumadora? SI ..... NO .....

Si es fumadora, ¿cuántos cigarrillos consume? > 20 cig./día: .....  
≤ 20 cig./día: .....

Si NO ES fumadora, ¿es exfumadora? SI ..... NO .....

Si es exfumadora, ¿cuánto tiempo hace que dejó el hábito (meses)? .....

### 5.2. Factores nutricionales y vitamínicos (Marcar con una X donde corresponda)

- ¿Consume lácteos? SI ..... NO .....
- Si consume, ¿de qué tipo? (puede marcar varios) Entera: ..... Semi-descremada: .....  
Descremada: ..... Otro: .....  
*En el caso de elegir OTRO, por favor indique de que se trata.*
- Si consume, ¿con qué regularidad? Diaria: ..... Cada 2 días: .....  
Semanal: .....
- Si NO consume, ¿cuál es la causa? Intolerancia: ..... Alergia: .....  
Problema digestivo: ..... Otro: .....  
*En el caso de elegir OTRO, por favor indique de que se trata.*
- ¿Consume colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>)? SI ..... NO .....
- Si consume, ¿en qué cantidad lo hace? .....
- ¿Consume algún otro suplemento? SI ..... NO .....
- Si consume, ¿Cuál? .....

### 5.3. Actividad física (Marcar con una X donde corresponda)

- ¿Realiza actividad física? SI ..... NO .....
- ¿Cómo considera su actividad física? Activo: ..... Habitual no limitado: .....  
Habitual limitado: ..... Limitado: .....

Activo:  $\geq 3$  horas semanales de deporte o caminar  $\geq 45$  minutos diarios.

Habitual no limitado: vida cotidiana activa sin problemas.

Habitual limitado: vida cotidiana con limitaciones para realizar actividades ordinarias diarias.

Limitado: limitaciones para realizar la mayoría de las actividades que requiere su vida cotidiana

### 5.4. Consumo de alcohol (Marcar con una X donde corresponda)

- ¿Consume alcohol? SI ..... NO .....
- Si consume, ¿de qué tipo? Fermentadas: ..... Destiladas: .....  
Fortificadas: ..... Licores: .....
- Si consume, ¿cuántos días a la semana lo hace? .....
- Si consume, ¿cuántos vasos/copas consume por día? .....

Bebidas fermentadas: champagne, cerveza, sidra, vino, etc.

Bebidas destiladas: fernet, whiskey, vodka, tequila, ron, ginebra, etc.

Bebidas fortificadas: oporto, jerez, etc.

licores/cremas: de fruta, de crema, limonchello, de café, etc

### 5. 5. Exposición solar (Marcar con una X donde corresponda)

Activa: .....

Habitual: .....

Ocasional: .....

Excepcional: .....

Activo: se broncea alguna vez al año de forma intencional;

Habitual: ejerce su actividad cotidiana al aire libre;

Ocasional: ejerce su actividad cotidiana en espacios cerrados

Excepcional: permanece la mayor parte del tiempo en espacios cerrados y evita la exposición solar

**6. Periodicidad de controles.**

¿Con que frecuencia usted se realiza una densitometría ósea? (Marcar con una X donde corresponda)

Primera visita: .....

Anualmente: .....

Cada dos años: .....

&gt; 2 años: .....

**Resultados** (a completar solo por el encuestador)

DMO cadera:.....

DMO columna L1-L4: .....

T-Score: .....

T-Score: .....

Z-Score: .....

Z-Score: .....

Diagnóstico T-Score: .....

Diagnóstico T-Score: .....

Diagnóstico Z-Score: .....

Diagnóstico T-Score: .....