UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD,
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS.
PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN MEDICINA INTERNA.

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LOS ULTRASONIDOS PARA EL CRIBAJE DE LA OSTEOPOROSIS

MARÍA MERCEDES SUÁREZ CABRERA

Tesis doctoral presentada por *María Mercedes Suárez Cabrera*
Dirigida por los Doctores *Manuel Sosa Henríquez* y *Pedro Saavedra Santana*.

Las Palmas de Gran Canaria, 2015.

AGRADECIMIENTOS

Con estas primeras líneas quiero expresar mi agradecimiento a los directores de mi tesis. Al Dr. Manuel Sosa por su gran ayuda y apoyo en todos estos años de trabajo, por su guía y orientaciones y por la gran paciencia y confianza en mí que ha demostrado. Al Dr. Pedro Saavedra por sus maravillosas explicaciones y su dedicación, que me han ayudado a entender parte de los inabarcables y complejos entresijos de las matemáticas y estadística aplicadas a la investigación.

Quiero agradecer también al Dr. Pedro Peña Quintana toda la labor que ha realizado en nuestro hospital durante tantos años, preocupado por la docencia y la formación. Su energía, entusiasmo y empeño son inagotables y siempre nos inculcó que trabajáramos y estudiáramos con el objetivo de llegar a ser los mejores médicos e investigadores. Gracias a él y al Dr. Sosa empecé en el largo camino del proceso de realización de la tesis doctoral que hoy presento.

Agradezco también al Dr. José Gómez Díaz su apoyo y ayuda en todos estos años, su calor humano y su cercanía. Él fue mi primer profesor de prácticas de Medicina y luego mi jefe durante muchos años. Guardo un buen recuerdo de aquellos días, en su despacho del fondo del ala corta de la planta 7, en que nos enseñaba de una manera ilusionante la patología médica. Ese periodo de prácticas constituye uno de los factores principales que me hicieron apreciar y conocer la vida en el Hospital Insular, y por eso, lo elegí como hospital para realizar mi especialización en Medicina Interna.

A la Dra. Rosa Apolinario por su cariño, confianza, y ayuda. Ella también me introdujo en el mundo científico con los primeros trabajos que realicé. Con ella llevé a todos mis primeros pacientes durante mi primer año de residencia.

A los compañeros de la Unidad Metabólica Ósea. Al Dr. Diego Hernández por su serenidad y su capacidad de explicar y enseñar de la manera más clara, y por su disposición continua a colaborar en los casos difíciles. A D. José Sarmiento Santana por su amabilidad y ayuda siempre que lo necesité.

Me siento agradecida también con todos y cada uno de mis compañeros de trabajo, del servicio de Medicina Interna y del hospital en general, los que están y los que ya no están. Todos ellos contribuyen a que mi día a día en el trabajo sea llevadero y feliz, a pesar de la situación de presión asistencial en la que estamos de manera continua.

Este trabajo lo dedico de manera especial a

A mis padres

Por la gran labor y esfuerzo realizados a lo largo de toda su vida.
Por su dedicación y cariño hacia mí.
Por enseñarme los mejores valores.

A mi amiga Luli

Por todo lo que he aprendido con ella en la vida y de la vida.
Por su ayuda incondicional siempre que lo he necesitado.
Por su sonrisa perenne y su alegría vital.

A mi hijo Daniel

Porque es pura alegría.
Por su paciencia y comprensión para que mami trabaje.

A mi marido Francis

Por su paciencia, comprensión y ayuda
a lo largo de tantos años en todos los momentos que lo he necesitado.
Este trabajo no hubiera sido posible sin su ayuda.
Por sus sabios consejos y su capacidad de escucha.
Por estar siempre conmigo.

ABREVIATURAS

AUC: area under curve (área bajo la curva).
BMD: bone mineral density (densidad mineral ósea).
BMI: body mass index (índice de masa corporal).
BUA: broadband ultrasound attenuation (atenuación de ultrasonidos de banda ancha).
CART models: classification and regression trees models; modelos de clasificación y árboles de regresión.
DE: desviación estándar
DMO: densidad mineral ósea.
DXA: dual-energy X-ray absorptiometry (absorciometría de rayos X de energía dual, o también llamado, densitometría).
E: Especificidad.
FR: factores de riesgo
FV: fractura vertebral.
IC: intervalo de confianza (CI: confidence interval)
IMC: índice de masa corporal.
M- CSF: factor estimulante de colonias de macrófago
NIH: National Institute of Health
NFAT: factor nuclear de células T activadas
OMS: Organización Mundial de la Salud
OP: osteoporosis
OPG: osteoprotegerina
OSCAR: receptor asociado al osteoclasto
PTH: Hormona paratiroidea
QUI-stiffness: quantitative ultrasound index (índice de ultrasonidos cuantitativo)
QUS: quantitative ultrasound (ultrasonografía cuantitativa).
TREM-2: receptor gatillo expresado en las células
RANK: receptor para la activación del factor nuclear kappa B
ROC: receiver operator characteristic (curva ROC).
S: Sensibilidad.
SD: desviación típica o desviación estándar.
SOS: speed of sound (velocidad del sonido).
SE: standard error (error estándar, error típico).
URO: unidades de remodelado óseo
VPP: valor predictivo positivo.
VPN: valor predictivo negativo.

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	
1. Definición de osteoporosis	**1**
2. Epidemiología de la osteoporosis	**2**
2.1. Epidemiología de las fracturas	**3**
2.1.1. Fractura proximal de fémur (fractura de cadera)	**4**
2.1.2. Fractura vertebral	**5**
2.1.3. Fractura de radio	**6**
2.2. Epidemiología de la osteoporosis en el varón	**7**
3. Factores de riesgo de osteoporosis	**7**
3.1. Factores de riesgo de masa ósea baja	**7**
3.2. Factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la masa ósea	**10**
4. Importancia de la osteoporosis	**11**
4.1. Aumento de la morbilidad	**11**
4.2. Aumento de la mortalidad	**12**
4.3. Calidad de vida	**13**
5. Fisiopatología	**13**
6. Clasificación de la osteoporosis	**18**
6.1. Osteoporosis primaria	**18**
6.2. Osteoporosis secundaria	**19**
7. Clínica de la osteoporosis	**20**
8. Diagnóstico de la osteoporosis	**24**
8.1. Historia clínica y exploración física	**25**
8.2. Escalas de riesgo	**26**
8.3. Laboratorio	**30**
8.4. Radiología	**31**
8.5. Absorciometría de rayos x de energía dual	**33**
8.6. Ultrasonografía cuantitativa	**37**
8.7. Tomografía y resonancia magnética nuclear de alta resolución	**39**
9. Motivos que nos llevan a la realización de este estudio	**40**

OBJETIVOS **42**

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño y pacientes **43**

Evaluaciones e instrumentos de medida **43**

Definición de las fracturas por osteoporosis **44**

Aseguramiento de la calidad **44**

Establecimiento de grupos y análisis estadístico **45**

RESULTADOS

Fracturas por fragilidad consideradas globalmente **50**

Fracturas vertebrales **58**

DISCUSIÓN

Ultrasonidos frente a densitometría **65**

Características antropométricas y clínicas de la población estudiada **67**

Valores densitométricos y ultrasonográficos de la población estudiada **69**

Desarrollo del modelo de clasificación y árbol de regresión **70**

Limitaciones y Fortalezas de nuestro estudio **73**

Futuro **74**

CONCLUSIONES **75**

BIBLIOGRAFÍA **77**

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis (OP) es una enfermedad frecuente, responsable de la gran parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. Es un problema sanitario mundial de gran magnitud que aumenta con el envejecimiento y estilo de vida de la población, especialmente, en los países occidentales. La mayor complicación es la fractura que conlleva importantes problemas, no sólo en la salud y calidad de vida de los pacientes, sino por el coste económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas (Riggs y Melton, 1995; NIH, 2001; Melton, 2001).

Desde el punto de vista conceptual, la osteoporosis es una enfermedad difícil de definir (Sosa y Gómez, 2010). El problema de su definición estriba en su complicada y no del todo conocida fisiopatología, y en sus diversos mecanismos etiopatogénicos, además del hecho de que su clínica, salvo por las complicaciones, es silente.

A lo largo de los años, desde Albright (Albright, 1948) su descubridor en los años 50, diversas e incompletas definiciones se han realizado por distintas instituciones y grupos de expertos (NIH 1984), siendo la última aceptada la del *National Institute of Health* (NIH) de EE.UU., que la define como "*una enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil, con el consecuente incremento del riesgo de fracturas*". La definición actual incide en el problema fundamental de la osteoporosis (mayor fragilidad ósea que conlleva a un incremento del riesgo de padecer fracturas), e integra las características estructurales de la enfermedad (cantidad y calidad ósea).

Las alteraciones cuantitativas (disminución de la masa ósea) se deben al establecimiento de un balance negativo en las unidades de remodelado (mayor actividad de los osteoclastos que de los osteoblastos) y a un aumento en el número de estas unidades (lo que conocemos como "aumento del recambio óseo"). Las alteraciones cualitativas fundamentalmente consisten en una alteración de la microestructura (desaparición de trabéculas con pérdida de la conexión trabecular).

La definición de osteoporosis que acabamos de comentar tiene una orientación fundamentalmente patogénica, por lo que su comprensión exacta exige el conocimiento de la patogenia de la enfermedad. Además, no permite la correcta identificación del paciente, por lo que no es de utilidad en la práctica clínica.

En el año 1994 un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecen una clasificación de gran valor práctico que compara la masa ósea medida por densitometría de una persona determinada, a través del parámetro llamado densidad mineral ósea (DMO), con la media del "pico de masa ósea" que se alcanza al final de la juventud, dando como resultado un valor llamado T-score.

Con esta clasificación se establecen cuatro categorías que se muestran en la siguiente tabla:

Criterios diagnósticos de Osteoporosis de la OMS

VALORACIÓN	VALOR DE DMO
Normal	T-score > - 1 DE
Osteopenia	T-score entre - 1 y -2,5 DE
Osteoporosis	T-score < - 2,5 DE
Osteoporosis severa establecida	Existencia de una o más fracturas

DE: desviación estándar. DMO: densidad mineral ósea

Esta definición tiene utilidad principalmente como criterio de clasificación epidemiológica y diagnóstica. Además establece una fuerte asociación entre DMO y riesgo de fractura, no obstante hay que tener en cuenta que la DMO sólo explica un 70% de la fragilidad ósea (Johnell y cols., 1997) y que existen otros factores independientes de la masa ósea y que son de gran importancia, tales como la edad, la rapidez de la pérdida ósea o la frecuencia de caídas (WHO, 1994).

A pesar de estas limitaciones, la propuesta por el grupo de expertos de la OMS sigue siendo la definición de osteoporosis más utilizada en el día a día asistencial.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Según se desprende de la definición, el hecho clínico más importante es la fractura por fragilidad. La falta de manifestaciones de la osteoporosis sin fractura dificultan el diagnóstico. A falta de métodos de evaluación de la calidad o de sus componentes, el diagnóstico se basa en confirmar una densidad mineral ósea baja.

En la epidemiología de la osteoporosis hay que distinguir entre los conceptos de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Los datos disponibles están limitados por los problemas derivados de la definición de osteoporosis, los métodos diagnósticos, la existencia de fracturas asintomáticas y la característica de la población a estudio.

De acuerdo a los criterios de la OMS, se ha estimado que la prevalencia de la osteoporosis en mujeres de raza blanca mayores de 50 años es del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas (Melton, 1995). La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para el intervalo de edad entre 50 y 59 años, hasta más del 80% en edades superiores a 80 años (Rosen, 2005). En los varones la prevalencia de la osteoporosis es menor; un 8% según datos del estudio NHANES (Looker y cols., 1997).

En España, la prevalencia global de osteoporosis en la columna lumbar en mujeres es del 11,3%; en mujeres mayores de 50 años se acerca al 22,8% (Díaz y cols., 2001). La prevalencia global de osteoporosis en el cuello del fémur es 4,29%, siendo del 9,1% en mujeres mayores de 50 años.
El 12,7% de la población española femenina padece osteoporosis, ya sea en columna lumbar o en el cuello de fémur y un 2,6% en ambas localizaciones.
La prevalencia global de osteoporosis en los varones fue del 11,12%. Esta cifra es inferior a la encontrada en mujeres, lo que explicaría la menor incidencia de fracturas osteoporóticas de hueso trabecular en varones (Looker y cols., 1995).

2.1. Epidemiología de las fracturas

Las fracturas óseas tienen una distribución bimodal, el primer pico de frecuencia se produce durante la adolescencia y juventud, mientras que el segundo lo hace durante la vejez. Las primeras son traumáticas, predominan en huesos largos y afectan más a varones. En la etapa tardía las fracturas son más frecuentes en las mujeres, se producen

con mínimos traumatismos y se suelen localizar en vértebras, caderas y muñeca. Estas últimas son la complicación de la osteoporosis y las responsables de su graves consecuencias clínicas y costes socioeconómicos.

Las fracturas osteoporóticas se clasifican en vertebrales y no vertebrales. Las de cadera, muñeca y húmero son las más frecuentes, pero muchas otras se relacionan con fragilidad ósea. Sólo las fracturas de cara y tobillo carecen de relación clara con la disminución de la DMO, por lo que no se consideran como osteoporóticas (Stone y cols., 2003). Entre las vertebrales tampoco se consideran osteoporóticas las cervicales y las torácicas por encima de la vértebra T5.

La incidencia de fracturas osteoporóticas se incrementa con la edad de forma exponencial después de los 50 años. Se ha estimado que el 50% de las mujeres con osteoporosis presentan fracturas. La probabilidad de sufrir algún tipo de fractura osteoporótica durante el resto de la vida para las mujeres de raza blanca mayores de 50 años alcanza el 40%, mientras que para los varones de la misma edad el riesgo es de un 13%.

2.1.1. Fractura proximal de fémur (fractura de cadera)

Los registros epidemiológicos de las fracturas de cadera son fiables debido a la necesidad de hospitalización y tratamiento quirúrgico de los pacientes que la padecen. Constituye alrededor del 20% del total de las fracturas osteoporóticas. La fractura de cadera suele aparecer en edades avanzadas, generalmente a partir de los 70 años y ya en mayores de 50 años, se asocia a osteoporosis en el 95% de los casos. La edad media en la que se produce se sitúa alrededor de los 80 años.

Las cifras de incidencia oscilan entre los 100 y 400 casos/100.000 habitantes/año. La mayoría ocurren tras una caída desde una altura igual o inferior a la propia talla. La fractura de cadera presenta una cierta variación de carácter estacional, siendo más frecuente durante el invierno.

El riesgo global de fractura de cadera a partir de los 50 años en el Reino Unido es del 11,4% y 3,1% para mujeres y varones, respectivamente. La incidencia varía sustancialmente de una población a otra y suele ser más alta en individuos caucásicos blancos. En Europa, la proporción de fracturas de cadera varía hasta en 7 veces entre

diferentes países. España es considerada zona de baja incidencia (Johnell y cols., 1992) mientras que en Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y EEUU la incidencia es elevada. En nuestro país la incidencia anual es muy variable y oscila entre 301/100.000 y 897/100.000 pacientes mayores 65 años (Blanco y cols., 2006).

En España, en un trabajo realizado en Cantabria, se observó que el número de fracturas de cadera aumentó de 1988 a 2002, tanto en hombres como en mujeres (Hernández y cols., 2006). Otro llevado a cabo en la Comunidad Valenciana observó también, durante un periodo de 7 años (1994–2000) una tendencia positiva, aunque no significativa, en la incidencia de estas fracturas, con un incremento medio mensual del 0,04 %. Esta tendencia fue mayor para hombres que para mujeres. Un estudio epidemiológico reciente, realizado por Azagra y colaboradores incluye a pacientes mayores de 65 años durante un período de 14 años. El análisis compara dos períodos de cuatro años (1997–2000 y 2007–2010), mostrando una disminución en la incidencia de la fractura de cadera en los grupos de edad más jóvenes y entre las mujeres, y un aumento en ambos grupos en edades superiores a los 85 años (Azagra y cols., 2014).

En un estudio realizado en Gran Canaria, tras 20 años de seguimiento de la incidencia de fractura de cadera, se observó que tiende a disminuir, principalmente por la reducción observada en el grupo de los hombres, mientras que el índice mujeres/hombres y el tipo de fractura no ha cambiado (Kloppenburg y cols., 2013).

2.1.2. Fractura vertebral

Respecto a las fracturas vertebrales, los estudios epidemiológicos son más complicados debido a que más de dos tercios son asintomáticas y que no existe uniformidad en los criterios a la hora de definir una deformidad vertebral como fractura. Generalmente se realiza una radiografía lateral de columna lumbar y dorsal para el diagnóstico (Gehlbach y cols., 2000; Sosa y Díaz, 2010).

Según los estudios realizados, las fracturas vertebrales son infrecuentes antes de los 50 años y la tendencia que se observa es de aumento con la edad, tanto en hombres como en mujeres, aunque de manera más pronunciada en ellas. Se observa, en contra de lo visto con la fractura de cadera, más homogeneidad en la prevalencia e incidencia en las distintas regiones del mundo.

Diversos estudios señalan que su prevalencia en mujeres mayores de 50 años está entre un 18 y 28%. En Europa los datos de prevalencia proceden principalmente del "European Vertebral Osteoporosis Study" (EVOS) (O'Neill y cols., 1994). Los individuos de este estudio se incluyeron posteriormente en un estudio prospectivo "European Prospective Osteoporosis Study" (EPOS) (Ismail y cols., 1998). La incidencia anual observada fue del 1% en mujer es de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad de lo observado en las mujeres.

La presencia de una fractura vertebral en la mujer por encima de los 65 años multiplica por 7-10 veces el riesgo de sufrir otra nueva fractura en los próximos 5 años. Además se ha observado que también aumenta la probabilidad de sufrir fracturas no vertebrales.

2.1.3. Fractura de radio

La incidencia de las fracturas del tercio distal del radio presentan un patrón diferente en comparación con las fracturas vertebrales y las de cadera. La incidencia es variable según las zonas geográficas; esto puede guardar relación con el hecho de que sólo el 20% de las fracturas de Colles se hospitalizan y los datos de los registros son más escasos que para las fracturas vertebrales o de cadera.

La mayor parte de los datos de incidencia proceden del hemisferio norte, principalmente de los países escandinavos, el Reino Unido y los Estados Unidos. En el Reino Unido el riesgo de fractura a lo largo de la vida en mujeres de 50 años es del 16,6% mientras que a los 70 años ese riesgo cae al 10,4%. La incidencia en varones es significativamente más baja y no se altera excesivamente con la edad (riesgo durante el resto de la vida del 2,9% a los 50 años y del 1,4% a los 70 años (Van Staa y cols., 2001).

Predomina en el sexo femenino en una proporción de 4:1 (85% en mujeres) donde existe un aumento lineal de su incidencia hasta los 60 años. A partir de esta edad, la curva se aplana, hecho que se asocia con una alteración de los reflejos neuromusculares causados por el envejecimiento y por una tendencia a sufrir caídas laterales o hacia atrás cuyo impacto se pretende evitar o amortiguar con los brazos extendidos.

2.2. Epidemiología de la osteoporosis en el varón

La osteoporosis en el varón ha sido tradicionalmente infravalorada, aunque supone un problema de salud de primer orden. Sus consecuencias son tanto o más graves que en la mujer. Representa un problema no desestimable de salud pública, ya que una séptima parte de las fracturas vertebrales y una cuarta parte de todas las fracturas de cadera ocurre en los hombres causando una gran morbimortalidad.

No existen muchos trabajos sobre la prevalencia de osteoporosis masculina en las diferentes poblaciones. Se estima que cerca de 800.000 varones tienen osteoporosis en España. Díaz-Curiel y su equipo encontraron una prevalencia de osteoporosis densitométrica del 8,1% en mayores de 50 años y 11,3% en mayores de 70 años (Díaz y cols., 2001).

3. FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

En el desarrollo de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas se han implicado numerosos factores de riesgo (FR). Estos factores los clasificamos en dos grupos: factores de riesgo de masa ósea baja y factores de riesgo de fractura que son independientes de la masa ósea.

3.1. Factores de riesgo de masa ósea baja

Los principales factores de riesgo se detallan en la siguiente tabla (González-Macías y cols., 2004).

Factores de riesgo de osteoporosis

Genéticos o constitucionales	**Estilo de vida**
Raza blanca o asiática	Nulípara
Historia familiar	Tabaquismo
Constitución pequeña	Ingesta excesiva de alcohol
Longitud del eje del fémur	Inactividad
Menopausia prematura	Inmovilización prolongada
Menarquia tardía	Nutrición parenteral prolongada
Amenorrea secundaria prolongada	Bajo peso corporal
Enfermedades médicas	**Fármacos**
Anorexia nerviosa	Tratamiento crónico con corticoides
Hipertiroidismo	Tratamiento excesivo con hormona tiroidea
Prolactinoma	Anticoagulante
Hipercortisolismo	Anticonvulsivante
Síndrome de malabsorción	Antagonista de GnRH
Hiperparatiroidismo primario	Tratamiento inmunosupresor
Artritis reumatoide	
Cirrosis biliar primaria	
Insuficiencia renal crónica	
EPOC	
Osteogénesis imperfecta	
Postransplante	

Los dos factores de riesgo más importantes son la edad y el sexo, que engloba, junto a otros aspectos ya señalados, la menopausia. La historia reproductiva también es importante como la menopausia precoz, menarquia posterior a los 15 años, menos de 30 años de fertilidad, nuliparidad, etc. El hipogonadismo tanto en la mujer como en el varón.

En cuanto al estilo de vida**.** Una actividad física escasa tiende a asociarse con osteoporosis. La disminución de calcio y vitamina D de la dieta constituyen factores de riesgo de osteoporosis, aunque su relación con la misma no está bien establecida. El

consumo de tabaco, el exceso de alcohol y de café parecen ser también factores de riesgo.

La delgadez definida por un peso inferior a 58 kg es uno de los factores de riesgo de osteoporosis más importantes. Es especialmente marcado si el índice de masa corporal es inferior a 19.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que se ha asociado a polimorfismos de diversos genes, aspecto éste que aún no se conoce con exactitud. Los familiares de pacientes con osteoporosis tienen mayor tendencia a padecer la enfermedad. Las personas de raza negra tienen menos incidencia de esta enfermedad.

Diversas enfermedades pueden producir osteoporosis. Trastornos endocrinológicos como el hipercortisolismo endógeno o exógeno (7,5 mg de prednisona diarios durante 6 meses, o incluso menos), el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo y la diabetes tipo 1.

A nivel digestivo, los trastornos de malabsorción (celiaquía), intolerancia a la lactosa, gastrectomía, enfermedad crónica hepática avanzada, etc. También las enfermedades hematológicas como el Mieloma. Enfermedades inflamatorias como la Artritis Reumatoide o la enfermedad de Crohn.

Existen muchos fármacos implicados en el desarrollo de osteoporosis como los corticoides, fármacos antiepilépticos, anticoagulantes utilizados durante largo tiempo o fármacos inmunosupresores y citostáticos, etc.

Los factores de riesgo también se pueden clasificar como modificables y no modificables, independientemente de que sean factores asociados a la osteoporosis o a la fractura. Esta clasificación es práctica para incidir en los modificables con medidas preventivas o terapéuticas.

Factores de riesgo de osteoporosis modificables y no modificables.

No modificables		**Modificables**
Edad • Sexo (mujer) • Menopausia • Hipogonadismo	**Enfermedades médicas** • E. Cushing • Hiperparatiroidismo primario • Hipertiroidismo • Artritis Reumatoide • Nutricionales: malnutrición anorexia • Digestiva: celiaquía hepatopatía severa • Neoplasia: Mieloma múltiple	• Sedentarismo • Escasa ingesta de calcio • Dieta hiperproteica • Abuso de alcohol • Abuso de café • IMC <19 Kg/m2 • Corticoides • Anticoagulantes • Heparina

3.2. Factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la masa ósea

La mayoría de los factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la masa ósea guardan relación con las caídas. Se calcula que la mitad de ellos tienen que ver con el deterioro de las condiciones físicas del paciente (alteraciones de la vista o de la función motora producidas por ictus, parkinsonismo, ingesta de somníferos y sedantes etc), y la otra mitad con su entorno (obstáculos en el suelo, etc.).

Existen, además, factores que predisponen a la fractura con independencia de la masa ósea o la tendencia las caídas. Algunos pueden estar relacionados con la modificación de la "calidad ósea", como el antecedente personal o familiar de fractura o el grado de recambio óseo.

No obstante, el factor de riesgo típicamente asociado con la fractura osteoporótica es la masa ósea (de hecho, como hemos visto, la OMS ha definido la osteoporosis según su cantidad). Otros factores considerados de "alto riesgo" son, además de la edad y el sexo, el bajo peso, el antecedente familiar de fractura, la menopausia precoz y los corticoides.

4. IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad con un gran impacto socioeconómico. Produce un aumento de la morbilidad, generando en los pacientes un deterioro en la calidad de vida, y un aumento de la morbimortalidad. Así mismo conlleva a un importante consumo de recursos sociosanitarios de todo tipo.

4.1. Aumento de la morbilidad

En sí misma la osteoporosis no aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades, excepto el síndrome depresivo secundario a la disminución de la calidad de vida. Se ha demostrado en muchos estudios que las fracturas por fragilidad incrementan el riesgo de sufrir otras fracturas. Se estima que después de sufrir una fractura vertebral existe un aumento de 7-10 veces de posibilidades de sufrir nuevas fracturas vertebrales y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera con un cociente de riesgo de 2,8-4,5, aumentando éste con el número de deformidades vertebrales (Ismail y cols., 2001). En esta línea, Lindsay y cols., publicaron que el 20% de los pacientes que tienen una fractura vertebral, sufren una nueva fractura de estas características al cabo de 1 año (Lindsay y cols., 2001).

Además, los pacientes con fractura de cadera pueden desarrollar complicaciones agudas como bronconeumonía, úlceras por decúbito e infecciones del tracto urinario.

Por otra parte, la complicación más importante a largo plazo es la dificultad de deambulación que aparece en el 50% de los casos. La edad es un determinante importante del resultado tras la fractura, mientras que sólo el 14% de los sujetos fracturados entre 50 a 55 años son enviados a hospitales de crónicos, hasta el 55% de los mayores de 90 años deben seguir recibiendo cuidados crónicos.

Las fracturas osteoporóticas suponen una carga de gran magnitud desde el punto de vista socioeconómico. Además de los costes personales, la osteoporosis genera costes socioeconómicos muy notables. Existen datos de la Unión Europea que ponen de manifiesto que la osteoporosis genera unas 500.000 estancias hospitalarias anuales, que suponen a su vez un gasto de 3.500 millones de euros.

Los costes, lógicamente, no se limitan a las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas. Las fracturas, especialmente las de cadera suponen cuidados de hospitalización, y cuidados ambulatorios además de los farmacéuticos. A ésto hay que

sumarle los gastos sociales y otros costes indirectos como la pérdida de producción del paciente o de los familiares que lo atienden (Johnell y Kanis, 2006).

4.2. Aumento de la mortalidad

Diferentes estudios han demostrado un aumento de la mortalidad en los pacientes que sufren fracturas por fragilidad, tanto en estudios descriptivos, en los que se recoge la mortalidad asociada a las fracturas osteoporóticas, como en estudios de cohorte, en donde se observa que los pacientes fracturados tienen una mayor mortalidad al compararlos con los controles de su misma edad y sexo que no han tenido fracturas.

La mortalidad es especialmente alta en las fracturas vertebrales y de cadera. En la cohorte de Rochester, de EEUU, se encontró que la tasa de supervivencia a los 5 años de sufrir una fractura vertebral o de cadera, fue del 80% respecto de la esperada en varones y mujeres sin fractura de similar edad (Cooper y cols., 1992).

Estudios más recientes procedentes de la cohorte de Dubbo, Australia, han constatado un aumento de la mortalidad en todo tipo de fractura, incluso tras fracturas menores en pacientes por encima de 75 años (Bliuc y cols., 2009). La mortalidad es mayor inmediatamente después de la fractura y disminuye con el tiempo. En el caso de la fractura de cadera el aumento de la mortalidad se mantiene elevado durante al menos 10 años, mientras que para el resto de las fracturas se reduce a partir de los 5 años. Las causas de la mortalidad no siempre están relacionadas directamente con las fracturas, así parecen determinantes las enfermedades asociadas, la discapacidad, la inmovilidad por el dolor que puede facilitar las infecciones.

En las fracturas de cadera la mortalidad es mayor en varones que en mujeres y se incrementa con la edad. Como era de esperar, es mayor en pacientes con otras enfermedades intercurrentes, con peor capacidad funcional antes de la fractura y aumento de la fragilidad. Aproximadamente fallecen mientras están hospitalizados el 8% de los varones y el 3% de las mujeres de más de 50 años de edad. Resultados similares se obtuvieron en un metaanálisis realizado en pacientes de ambos sexos que habían sufrido una fractura de la extremidad proximal del fémur. Se observó que los ancianos tienen un incremento del riesgo de mortalidad, por todas las causas, de entre 5

y 8 veces, tras haber transcurrido tan sólo 3 meses desde el momento de la fractura y que este incremento del riesgo también era mayor en el varón que en la mujer.

En España, tomando datos del Ministerio de Sanidad, la mortalidad durante el ingreso hospitalario por fractura de cadera es del 8,4% para los varones y del 4,8% para las mujeres (Álvarez-Nebreda y cols., 2008). Curiosamente la mortalidad es mayor en regiones de climatología fría.

4.3 Calidad de vida

Diferentes estudios han demostrado una disminución de la calidad de vida de los pacientes que padecen fracturas por fragilidad. En dichos estudios se aprecia una menor puntuación en todas las esferas valoradas en los cuestionarios de calidad de vida (Adachi y cols., 2010).

Este deterioro de la calidad de vida se debe en gran parte a las fracturas, no obstante, no hay que olvidar que la sensación de tener una enfermedad crónica que precisa de un tratamiento a largo plazo y el temor de las pacientes a padecer una fractura, puede condicionar que la depresión sea más frecuente en los pacientes afectos de osteoporosis, lo cual a su vez condiciona una menor puntuación en muchas de las esferas valoradas en los cuestionarios de calidad de vida.

5. FISIOPATOLOGÍA

El tejido óseo se está formando y destruyendo continuamente a lo largo de toda la vida por medio de un proceso denominado remodelado óseo, el cual tiene lugar en las unidades de remodelado óseo (URO). El remodelado óseo es un proceso complejo en el que participan células óseas, factores humorales y mecánicos.

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

Existen fundamentalmente dos tipos de células que participan en este proceso, los osteclastos y los osteoblastos. La actuación de las URO se inicia con la activación de un

grupo de osteoclastos, que originan un fenómeno de destrucción ("resorción ósea") en el seno del hueso cortical, donde se desplazan de forma longitudinal dejando una cavidad cilíndrica. Los osteoblastos son células derivadas del tejido conectivo que se encargan de formar el hueso. Existen otras células, como los osteocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales que prestan su apoyo al proceso de remodelado (Brazier y cols., 2002).

Los osteoclastos segregan protones y enzimas proteolíticas (fundamentalmente catepsinas, de las que la más representativa es la catepsina K) al espacio sellado entre la zona rugosa y la matriz. La acidificación produce un fenómeno de desmineralización, y posteriormente la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas proteolíticas.

Los osteoclastos presentan 2 estados funcionales: a) fase de movilidad, en la que se desplazan desde la médula ósea hacia el hueso y b) fase resortiva, en la que se transforma una vez llegado al lugar específico del hueso para destruirlo. Todo ese proceso de diferenciación del osteoclasto ocurre a través de sucesivos pasos y está regulado por diversos factores, siendo dos de ellos necesarios y suficientes para promover la osteoclastogénesis: el factor estimulante de colonias de macrófago (M-CSF) y el sistema RANK (receptor para la activación del factor nuclear kappa B) y su ligando, RANKL.

El M-CSF es producido por los osteoblastos y las células estromales, y es crítico para la maduración macrofágica; se une a su receptor, c-fms, en los precursores osteoclásticos, promoviendo así su supervivencia y maduración (Hodge y cols., 2007).

El RANKL es expresado también por los osteblastos y las células T y endoteliales. Es esencial para la diferenciación de los osteoclastos al unirse a su receptor RANK, presente en esta célula y sus precursores. Su actividad es antagonizada por la presencia de osteoprotegerina (OPG), también producida por los osteoblastos, que compite con el RANKL por el receptor RANK, inhibiendo así la diferenciación osteoclástica. Aunque el RANKL ha demostrado ser una vía esencial en la diferenciación de los osteoclastos, se requiere de otras para este proceso, tales como el NFAT (factor nuclear de células T activadas), el OSCAR (receptor asociado al osteoclasto), el TREM-2 (receptor gatillo expresado en las células mieloides) y la calmodulina-cinasa. Aunque la función primordial de los osteoclastos es la resorción ósea, tienen también un papel estimulador

en la formación ósea mediante la secreción de factores reguladores liberados de la matriz destruida, o por contacto directo entre osteoclastos-osteoblastos (Martin y Sims, 2005. Posteriormente, los osteoblastos van cerrando dichas cavidades con láminas concéntricas. El hueso recién depositado inicialmente no está mineralizado (hueso osteoide), pero aproximadamente una semana después de formada la matriz ósea precipita en ella hidroxiapatita, dando lugar al proceso de mineralización, cuyo resultado es un sistema de Havers.

Los osteoblastos formadores de hueso proliferan, se diferencian y finalmente depositan hueso nuevo, que queda organizado en forma de láminas. Este fenómeno, denominado "acoplamiento", tiene lugar de forma secuencial; se encarga de sustituir el hueso antiguo por el nuevo, manteniendo el esqueleto en condiciones mecánicas idóneas, y le permite intervenir en la regulación de la homeostasis cálcica.

Además, los osteoblastos regulan la diferenciación de los osteoclastos. Una de las vías de señalización más importantes en este proceso es la vía Wnt/β catenina, siendo la vía canónica la más estudiada, que tiene lugar en todas las células madre mesenquimales. Wnt es un ligando que se une a un receptor complejo formado por el receptor Frizzled y el correceptor LRP5 o LRP6. En ausencia de esta unión, la glucógeno sintetasa-cinasa (GSK-3β) celular actúa sobre la β-catenina, proteína que facilita la transcripción genética en el núcleo necesaria para la diferenciación celular, y la degrada por fosforilación. Cuando se produce la unión Wnt-Frizzled-LRP5/6, se inhibe el complejo GSK-3β, por lo que la β-catenina no es degradada, y puede migrar al núcleo para cumplir su función de transcripción. De esta manera, se lleva a cabo la diferenciación celular, en este caso del osteblasto.

Aproximadamente la mitad de los osteoblastos formadores de hueso mueren por apoptosis y la otra mitad bien se transforma en osteoblastos de superficie recubriendo el hueso recién formado, bien a medida que forman hueso quedan enterrados en él, transformándose en osteocitos, que se mantienen en contacto entre sí y con células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas, alojada en un sistema canalicular existente en el seno del tejido óseo. Esta red parece guardar relación con la capacidad de los osteocitos para enviar a la superficie del hueso señales producidas cuando detectan cambios en las características mecánicas del tejido

circundante, actuando como mecanorreceptores capaces de traducir los estímulos mecánicos musculoesqueléticos en estímulos biológicos. Así, las microfracturas ponen en marcha el proceso del remodelado óseo debido a que los osteocitos localizados cerca sufren apoptosis, lo cual da lugar a un aumento en la producción de RANKL, también expresado por estas células, que lleva a un incremento de la osteoclastogénesis y, por tanto, a iniciarse la resorción en el sitio (Nakashima y cols., 2011).

Por otro lado, los osteocitos segregan esclerostina, que es un inhibidor de la formación ósea, y que desempeña un papel esencial en regular la respuesta del hueso a la carga mecánica. Se postula la hipótesis de que la esclerostina se dirige hacia la superficie ósea a través de la red de canalículos osteocíticos, donde inhibe la vía de señalización Wnt/β-catenina en los osteblastos, inhibiendo así su proliferación, debilitando la mineralización y aumentando su apoptosis. La esclerostina también puede estimular la formación y activación de osteoclastos a través del RANKL, de manera que el osteocito, por mediación de la esclerostina, podría regular a ambas células, osteoblastos y osteoclastos.

Respecto a las otras células derivadas del osteoblasto maduro, las células de revestimiento de la superficie ósea, parece ser que tienen un papel en el remodelado óseo previniendo la interacción inapropiada de los precursores del osteoclasto con dicha superficie. Se piensa que las señales que inician la formación osteoclástica podrían estimular a las células de revestimiento para que preparen la resorción ósea mediante la liberación de una colagenasa que digiere una fina capa de hueso no mineralizado, dejando expuesta la matriz mineralizada. Posteriormente, las células de revestimiento migran, dando lugar a un dosel sobre el área de remodelado, y creando un microambiente para el acoplamiento. Se ha propuesto que las células de revestimiento, que expresan RANKL y otros marcadores osteoblásticos, son responsables de la interacción intercelular entre RANKL y su receptor, RANK, en los precursores osteoclásticos (Hauge y cols., 2001).

Otras células presentes en el tejido óseo, tales como los macrófagos, las células del endotelio vascular y los linfocitos T y B pueden tener una participación en el remodelado óseo, aunque su papel no está todavía claro. Mediante la liberación de citoquinas y factores de crecimiento, estas células locales actúan tanto sobre

osteoclastos como osteoblastos, generalmente en sentido contrario, estimulando a unos e inhibiendo a los otros a la vez (Chau y cols., 2009). Unos promueven la destrucción ósea, como es el caso de las denominadas citoquinas inflamatorias (interleucina 1 [IL-1], factor de necrosis tumoral [TNF], IL-6) y otros su formación, como por ejemplo la IL-4, los IGF, las BMP, el TGFβ y la PTHrP.

Los factores reguladores de la remodelación mejor conocidos son los de carácter humoral bien actúen de forma sistémica (factores hormonales), bien de forma local (factores auto y paracrinos).

Los factores hormonales están constituidos por las llamadas hormonas calciotropas: hormona paratiroidea (PTH), calcitriol y calcitonina, y otras que podemos calificar de inespecíficas desde el punto de vista del metabolismo mineral, entre las que se encuentran las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y la leptina. La PTH estimula de manera indirecta, a través de los osteoblastos a los osteoclastos, poniendo en marcha el ciclo de remodelación ósea. El efecto osteorresortivo es más notorio en el hueso cortical que en el trabecular. Mientras que el calcitriol inhibe la secreción de la PTH y facilita la mineralización ósea, se sabe que la calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos, pero se desconoce la trascendencia de su actuación.

En relación con las hormonas sexuales, la ausencia de estrógenos conlleva un aumento de osteoclastos y, secundariamente, de los osteoblastos. Por último, la leptina, señalada en la actualidad por estimular directamente los osteoblastos, puede a su vez inhibirlos actuando a través del hipotálamo, desde donde envía órdenes que llegan al hueso a través del sistema nervioso simpático.

Respecto a los factores locales, son numerosos y constituye un entramado funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros.

En la regulación del fenómeno de remodelación es de gran importancia el sistema RANK-RANKL-OPG, que se considera en gran medida la vía final común de numerosos factores resortivos.

En la osteoporosis se produce una disfunción de las unidades de remodelado óseo que a su vez se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de un "balance negativo"; la segunda en un aumento del número de

unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como "aumento del recambio óseo".

Las consecuencias de dicha alteración del funcionamiento de las unidades de remodelación provoca los fenómenos determinantes de la fragilidad ósea: adelgazamiento de las trabéculas y de la cortical, desaparición de parte del entramado trabecular, con desconexión el mismo, aumento del número de concentradores de tensión en las trabéculas y porosidad cortical e inmadurez del tejido óseo, características propias de la osteoporosis.

6. CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis se clasifica en dos grupos bien diferenciados atendiendo a la causa que la produce: osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria (Sosa, 1996).

6.1. Osteoporosis primaria

Constituyen el grupo más frecuente e incluye los casos de osteoporosis en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente. Se distinguen:

6.1.1. OP del adulto joven y OP idiopática juvenil

Se trata de enfermedades poco frecuentes que afectan a niños o adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal y sin ningún factor que lo justifique.

6.1.2. Osteoporosis postmenopáusica. Tipo I

Se produce en la mujer como consecuencia del cese de la función ovárica; la pérdida ósea se acelera y afecta predominantemente al hueso trabecular (alta remodelación ósea). Las fracturas de los cuerpos vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes.

6.1.3. Osteoporosis senil. Tipo II

Se produce como consecuencia de la pérdida de cantidad y alteración de la calidad ósea que progresivamente tiene lugar con el transcurso de los años, producida por un déficit de la función de los osteoblastos (bajo remodelado óseo). Se detecta en algunas mujeres y varones de más de 70 años Otros factores etiopatogénicos son: sedentarismo, inmovilización, peor absorción intestinal de calcio, menor insolación y trastornos

nutricionales que ocasionan déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario. Esta pérdida no es tan acelerada como en el tipo I y afecta tanto a hueso trabecular como cortical, siendo características la fractura de cadera, además de las de pelvis, húmero proximal y vértebras (cuñas múltiples).

La clasificación entre los tipos I y II no se corresponde con dos procesos totalmente independientes sino que muestran momentos distintos de un mismo proceso que evoluciona a lo largo de los años.

6.2. Osteoporosis secundaria

Este grupo está constituido por todos aquellos casos de osteoporosis en los que existe una causa capaz de producir el trastorno, o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. La mayoría de estas causas son numerosas y muy diversas, especialmente las enfermedades endocrinológicas, gastrointestinales, hematológicas o conectivopatías, así como la inmovilización prolongada o el uso de diferentes fármacos, tal como se muestra en la siguiente tabla. La importancia de identificarlas adecuadamente radica en que nos permitiría llevar a cabo una terapia de la causa. Además, estas entidades patológicas, debemos tenerlas en cuenta como factores de riesgo de osteoporosis.

Causas de osteoporosis secundaria

Endocrinopatía	**Enfermedades digestivas**
Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Hipercortisolismo Déficit de GH Diabetes mellitus tipo 1 Hipogonadismo femenino Hipogonadismo masculino	Sd. de Malabsorción: celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal Gastrectomía subtotal Cirrosis hepática Cirrosis biliar primaria
Desórdenes hematológicos	**Conectivopatías y enfermedades inflamatorias crónicas**
Mieloma múltiple Linfomas Anemias hemolíticas Mastocitosis Amiloidosis	Artritis Reumatoide Osteogénesis imperfecta Síndrome de Marfan Síndrome de Ehlers Danlos Homocistinuria Espondilitis anquilosante Sarcoidosis
Drogas y fármacos	**Alteraciones de la nutrición**
Alcohol,heparina, corticoides, anticomiciales, ciclosporina, tiroxina, análogos de GnRH, quimioterápicos, litio, diuréticos de asa	Déficit de calcio y de vitamina D, dietas hiperproteicas, cafeína, alcohol
Enfermedades renales	**Otras**
Insuficiencia renal crónica Glomerulopatías Transplante renal	Inmovilización, hipercalciuria, enfermedades neurológicas crónicas, EPOC

7. CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis en sí misma es una enfermedad asintomática, de ahí la importancia de valorar a las personas de riesgo con el fin de realizar un diagnóstico precoz y una prevención eficaz. Las manifestaciones clínicas son las fracturas.

Es un error generalizado el atribuir a la osteoporosis dolor músculo-esquelético en cualquiera de sus manifestaciones y es relativamente frecuente que los pacientes sean remitidos para estudio por este motivo con la sospecha de osteoporosis, especialmente mujeres en la perimenopausia o en los primeros años de la misma.

La fractura por fragilidad constituye la principal complicación clínica de la osteoporosis. Las fracturas relacionadas característicamente con la osteoporosis son las de la extremidad proximal del fémur, las vertebrales y las de antebrazo distal (fractura

de Colles). Sin embargo, como la disminución de masa ósea es un proceso generalizado del esqueleto, casi todas las fracturas que se producen en ancianos son debidas a osteoporosis. Esto incluye fracturas distales del fémur, tibia, costillas, pelvis y húmero, entre otras.

Las fracturas suelen clasificarse en fracturas vertebrales y no vertebrales, pero en esta clasificación se considera igualmente "fracturas no vertebrales" a la fractura de costilla y a la fractura de la extremidad proximal del fémur por lo que sería más correcto clasificar las fracturas en vertebrales, no vertebrales y de la extremidad proximal del fémur.

La clínica de las fracturas periféricas es la misma de las fracturas de la misma localización no osteoporóticas. Lo que las distingue fundamentalmente es el hecho de que la fractura osteoporótica se produce ante un traumatismo menor (típicamente, caída simple, desde la posición de bipedestación). Por lo demás, el enfermo presenta igualmente dolor, impotencia funcional y deformidad.

La excepción suele venir de las fracturas vertebrales, ya que no siempre producen síntomas tan manifiestos y, además, al producirse en muchas ocasiones ante traumatismos o esfuerzos mínimos (como rotación de la columna, toser o levantarse..) muchas veces no se piensa en el diagnóstico y se achaca a contracturas musculares.
Es importante señalar que sólo la mitad de las fracturas vertebrales presentan clínica llamativa, con dolor agudo que puede ir acompañado de contractura muscular antiálgica. El dolor se localiza a nivel de la vértebra dañada y en ocasiones puede ser incapacitante, aumenta en bipedestación y disminuye con el reposo en la cama. Se exacerba con la tos, el estornudo y la defecación, y se mantiene aproximadamente durante un mes con el tratamiento adecuado, aunque se puede prolongar hasta 6 meses. Posteriormente puede quedar un dolor crónico difuso, proporcional en intensidad al número de fracturas existentes, debido a la alteración de la estática y consiguiente sobrecarga muscular. También se produce escoliosis posfractura, con espasmo paravertebral, debilidad muscular y distensión ligamentosa. La inactividad posterior a la fractura contribuye al dolor de espalda con un síndrome por desuso de la musculatura erectora y por las microfracturas por disminución de la resistencia ósea.

El dolor se puede irradiar hacia las costillas o hacia las piernas, según proceda de la columna dorsal o lumbar. En algunos pacientes, como consecuencia de las alteraciones estructurales de la columna puede desarrollase una inestabilidad de la columna, con contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa e incongruencia de las carillas articulares que pueden ser la causa de dolores crónicos axiales.

Las fracturas vertebrales torácicas suelen tener una compresión en cuña que da origen a la cifosis característica de estos pacientes denominada "joroba de la viuda". Este dato clínico puede valorarse pidiendo al paciente que se sitúe con el cuerpo erguido delante de una pared, intentando hacer contacto con ella con los talones y la espalda. Si existe cifosis, el occipucio no podrá contactar con la pared. La distancia que separa a ambos proporciona una idea de la intensidad de la cifosis. Las fracturas lumbares acostumbran a aplastarse en su altura central (vértebras en diábolo). La pérdida de altura de los cuerpos vertebrales disminuye la distancia entre la parrilla costal y la pelvis, produciendo el síndrome costo-pélvico cuando se establece un contacto doloroso de las costillas con la pelvis. La disminución de la altura del abdomen hace que las vísceras empujen hacia delante la pared del abdomen, con el consiguiente abombamiento de la misma. La proximidad de las costillas a los ilíacos se puede valorar con traveses de dedos, introduciendo la mano del explorador entre ambos, dispuesta paralelamente. En condiciones normales se podría introducir entre dos y cuatro dedos.

La acumulación de aplastamientos vertebrales se traduce en una pérdida de altura y desarrollo de cifosis dorsal. Algunos autores consideran que una disminución superior a 3 cm en dos años sería un signo indirecto de fracturas vertebrales (Sosa, 2005). Es importante destacar que en la fractura vertebral osteoporótica raramente se observan las complicaciones neurológicas que acompañan a las fracturas vertebrales de otro origen. Cuando aparecen dichas manifestaciones debemos sospechar un origen no osteoporótico de la fractura. Las modificaciones de la columna pueden dificultar la dinámica torácica y alterar la ventilación. El abdomen pierde capacidad de volumen, se hace prominente y se modifica el tránsito intestinal.

Sin embargo cerca de dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas y solo pueden comprobarse mediante una radiografía de columna lumbar o dorsal. Por este motivo, las fracturas vertebrales se clasifican en clínicas y en morfométricas, siendo estas últimas las que se evidencian tan solo por técnicas de imagen.

La fractura más grave es la de cadera, que se desencadena normalmente por una caída y es la que presenta una mayor tasa de mortalidad asociada a la osteoporosis, así como importantes costes sociales. Las causas de muerte son diversas y en numerosos casos no está relacionada directamente con la fractura. La mortalidad es del 20-30% en el primer año, lo que significa que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado en la población de similares características. Hasta en el 80% de los casos necesitan intervención quirúrgica. Pero, las repercusiones de una fractura de cadera no solo se limitan a su tratamiento hospitalario, sino también al deterioro de la calidad de vida. La mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Así, sólo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura lo hacen 6 meses después (Johnell y Kanis, 2006).

La fractura de Colles es muy frecuente, y hasta un 15% de las mujeres pueden presentarla a lo largo de su vida, no obstante tiene menos repercusiones que las dos anteriores, aunque su morbilidad es frecuentemente infraestimada. En algunas pacientes puede originar dolor local persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; además, es un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fracturas vertebrales o de cadera (Johnell y Kanis, 2006).

También, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia.

La historia clínica y la exploración física constituyen la primera aproximación diagnóstica que debe realizarse, como en cualquier otra enfermedad, además de esta manera se pueden poner de manifiesto síntomas y signos de otras enfermedades capaces de producir una osteoporosis secundaria. No hay signos o síntomas que permitan por sí mismos establecer un diagnóstico definitivo de osteoporosis. La sospecha de la enfermedad precisa de la confirmación por medio de pruebas complementarias.

8. DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

La importancia del diagnóstico de la osteoporosis radica en la capacidad de predecir el riesgo de fractura. Como ya se ha expuesto, la osteoporosis es una enfermedad silente, que ocasiona un deterioro progresivo de la microarquitectura ósea, y cuyo problema radica en que quien la sufre tiene una probabilidad de fractura cada vez mayor. Entre los factores que determinan una disminución de la resistencia ósea está la cantidad de hueso, traducida en masa o densidad mineral ósea (DMO). Gracias al progreso de las técnicas de medición de la masa ósea, con la densitometría ósea, podemos predecir el riesgo de fractura con objetividad. Múltiples estudios han demostrado y cuantificado que existe una estrecha relación entre la DMO y el riesgo de fractura (Wasnich y cols., 1985; Huang y cols., 1998; Johnell y cols., 2005).

La resistencia ósea no viene determinada sólo por la densidad ósea. Otros factores como la microarquitectura, el remodelado óseo, el grado de mineralización, el daño acumulado (microfracturas), y las propiedades del colágeno y la matriz ósea (NIH 2001 a) nos hablan de la calidad del hueso y establecen el riesgo de fractura por disminución de la resistencia tanto como la cantidad. Sin embargo, todos estos factores que engloban la calidad ósea son difíciles de objetivar mediante métodos asequibles a la práctica clínica en la actualidad; de ahí que la densitometría ósea se haya alzado como el método diagnóstico clínico por excelencia, cuyos resultados representan cantidad de hueso.

Sin embargo, el proceso diagnóstico de la osteoporosis debe iniciarse con la realización de una correcta y completa historia clínica y exploración física que nos permita establecer una sospecha correcta y detectar factores de riesgo y posibles causas de osteoporosis secundaria (Gómez y Sosa, 2006).

La radiología convencional y la evaluación de los factores de riesgo a través de las escalas de riesgo, obtenidos de la historia clínica pueden orientar el diagnóstico y ayudarnos a predecir el riesgo de fracturas.

La ultrasonografía y los marcadores de remodelado óseo, nos ofrecen información de otros aspectos del hueso más relacionados con la calidad. Los marcadores de remodelado óseo ofrecen una visión dinámica de lo que está ocurriendo a nivel

bioquímico en cuestión de formación y destrucción de hueso y la ultrasonografía cuantitativa mide parámetros que hablan de la estructura de dicho hueso.

8.1. Historia clínica y exploración física

Como en cualquier otro campo de la Medicina, la historia clínica y la exploración física constituyen la primera aproximación que un médico debe realizar con un paciente. Sin embargo, es cierto que el diagnóstico definitivo de osteoporosis se realiza hoy en día por medio de pruebas complementarias; una densitometría que muestra un valor inferior a - 2,5 T-score (WHO 1994) y/o radiografías que confirmen la existencia de fracturas, ya sean vertebrales o en cualquier otra localización: antebrazo o fractura de Colles, húmero, extremidad proximal del fémur o fractura de cadera.

La existencia de una fractura de características osteoporóticas independientemente de la DMO, es diagnóstica de osteoporosis y tiene el suficiente valor para que pueda establecerse un tratamiento sin necesidad de densitometría. Aunque la OMS no lo ha incluido en su definición, este hecho se acepta de forma general, a excepción de la fractura de Colles porque requiere un traumatismo de cierta intensidad que según algunos autores le resta el valor que sí tiene una fractura vertebral no traumática en cuanto a servir como factor de riesgo de futuras fracturas (Garnero, 2008; Ivaska y cols., 2010). La fractura de Colles puede hacer sospechar la existencia de una osteoporosis y ser una indicación para realizar una medición de la masa ósea (González y Valero, 2010).

Una fractura se considera osteoporótica cuando se produce en (González y Valero, 2010) ausencia de otro factor que la justifique como un traumatismo o lesiones óseas de otra naturaleza como las metástasis, y con un contexto clínico apropiado, es decir, con la existencia de factores de riesgo que aumentan la fragilidad ósea como por ej: edad, tratamiento con corticoides. La localización compatible, vértebras, cadera, muñeca, húmero, costillas puede hacer sospechar este diagnóstico. No se fracturan por osteoporosis los huesos del cráneo, manos, pies, vértebras cervicales y las cuatro primeras vértebras torácicas.

En la historia clínica se recogera información relativa a los antecedentes familiares, patólogicos propios y de los factores de riesgo que cada paciente puede presentar. Ya se han detallado en este trabajo de manera extensa, los tipos de osteoporosis primaria y secundaria con sus posibles causas, así como los factores de riesgo y la clínica que producen las fracturas. Toda esta información es de utilidad a la hora de afrontar la valoración del paciente y conseguir que sea completa y eficiente. En los antecedentes personales debe constar información de los estilos de vida del paciente, hábitos tóxicos y nutricionales, práctica de ejercicio físico, historia ginecológica, fármacos, fracturas previas. Una historia completa nos proporcionará información que nos puede orientar en el diagnóstico o sospecha clínica y en el diagnóstico diferencial de las causas de osteoporosis secundaria que ya se han detallado arriba.

La exploración física debe ser completa. En ocasiones en la osteoporosis secundaria veremos en la exploración física los signos de las enfermedades causantes. Debe tallarse y pesarse al paciente, calcular su índice de masa corporal y valorar su movilidad articular, así como observar si existe la presencia de cifosis manifiesta y/o escoliosis. También es un dato importante en la exploración el comprobar que las costillas tocan o no los iliacos, porque podría orientar a la necesidad de la realización de una radiografía de columna para conocer si la razón de dichas alteraciones es la existencia de fracturas vertebrales o lumbares. El valor predictivo de la pérdida de altura con la edad es bajo, aunque si la pérdida es superior a los 5-6 cm puede justificarlo (Sosa, 1996; Carbonell, 1990)

8.2. Escalas de riesgo

Las escalas de riesgo, pensadas inicialmente para ayudar a tomar decisiones terapéuticas, se han usado también para ayudar en la toma de decisiones en el campo del diagnóstico de la osteoporosis, cuando no se dispone de densitómetro (González y Valero, 2010). Un ejemplo de esto se encuentra en las guías británicas NOGG (NOGG, 2008; Compston y cols., 2009) que apoyan la utilización del índice FRAX®, que puede obtenerse sin DMO, para decidir cuándo debe hacerse una densitometría; de forma que cuando el valor resultante es intermedio y es difícil tomar una decisión terapéutica, debe realizarse una densitometría que facilite la toma de la decisión.

Así surgen las escalas de riesgo que pretenden ponderar los factores de riesgo con el fin de señalar a aquellos pacientes con alto riesgo de fractura y, por tanto, con osteoporosis. Estos modelos integran la información aportada por diferentes factores de riesgo independientes para el desarrollo de fractura osteoporótica con las que calcular el riesgo absoluto de fractura en los próximos años. Esta información supone un avance a la hora de dar un valor absoluto que es mucho más informativo para los pacientes y para médicos no expertos en osteoporosis que conceptos como el T-score, el gradiente de riesgo o el riesgo relativo.

En el ejercicio de la práctica clínica diaria conjuntamos experiencia y conocimiento científico. En la mayoría de las patologías que tratamos día a día, existen factores de riesgo para padecerlas o que influyen en su evolución, unos modificables y otros no, y que los tenemos en cuenta para ayudarnos a tomar decisiones tanto terapéuticas como preventivas. En el campo de la osteoporosis se han diseñado escalas de riesgo que intentan cuantificar la probabilidad de padecer la enfermedad, o de sufrir la mayor complicación de esta enfermedad, la fractura (Díez, 2010).

Escalas de riesgo como ORAI y Fracture índex han quedado en desuso porque su utilización era compleja y su capacidad predictiva limitada (Díez, 2010). Se han diseñado otras escalas de riesgo, pero las que están en mayor uso en la actualidad son la escala FRAX® y la escala QFracture®.

8.2.1. La escala FRAX®

Esta escala parte de un meganálisis de estudios de cohorte prospectivos, de varios países, lo que le confiere una representatividad internacional, está avalada por la OMS, y se ha adaptado en muchos países. Permite cuantificar el riesgo absoluto a diez años de sufrir fractura de fémur y otras fracturas por osteoporosis. Emplea en su determinación elementos clave en la determinación del riesgo de fractura (Díez, 2010). Sin embargo, también tiene limitaciones como son las carencias en el cálculo del riesgo ya que permite estimaciones independientes de tener el valor de la densidad ósea; si introducimos este valor, la precisión es mayor pero sólo para el cuello femoral, y no para la columna; otras carencias se refieren a la falta de valoración de factores de riesgo predictores independientes demostrados para la producción de una fractura osteoporótica como son las caídas frecuentes o la alimentación muy deficiente en calcio,

además, la estimación real de otros factores de riesgo es aproximada, ya que, se da el mismo valor a haber padecido una o más fracturas, tomar dosis bajas o altas de corticoides, o la existencia de enfermedades fuertemente asociadas a osteoporosis; se aplica sólo a mujeres sin tratamiento previo, dejando fuera pacientes ya tratados.

En esta escala la probabilidad de fractura se calcula a partir de la edad, el sexo, la talla y el peso (IMC) y 7 factores clínicos de riesgo expresados como variables dicotómicas (sí/no), que incluyen antecedentes previo de fractura por fragilidad, historia paterna/materna de fractura de cadera, consumo actual de cigarrillos, Consumo de 3 o más dosis de alcohol al día, tratamiento prolongado con corticoides en cualquier momento, artritis reumatoide y otras causas de osteoporosis secundarias comos diabetes mellitus tipo 1, osteogénesis imperfecta en adulto, hipertiroidismo de larga evolución no tratado, hipogonadismo / menopausia precoz, malnutrición crónica, malabsorción, hepatopatía crónica.

Algunos estudios cuestionan su valor demostrando que la capacidad predictiva de riesgo de dicha escala se iguala usando el valor obtenido a partir de edad + DMO + Fractura previa (Ensrud y cols., 2009) o bien, edad + DMO + fractura vertebral (Donaldson y cols., 2009). Estas limitaciones también se han demostrado en nuestro país, en un amplio estudio prospectivo de cohorte liderado por González Macías; el riesgo se sobrevalora o infravalora en los casos extremos de riesgo de fractura (González y cols., 2009).

La herramienta prevé la probabilidad a 10 años de sufrir cualquier tipo de fractura osteoporótica (Major osteoporotic) o una fractura de cadera (hip fracture). Es de fácil acceso (está en la web, a disposición general y gratuita en la página web http://www.shef.ac.uk/FRAX) y es de rápida y simple ejecución.

8.2.2. Escala QFracture®

Posteriormente, a la escala recién comentada, se ha publicado otro algoritmo para la estimación del riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años: la escala Qfracture®, cuyo modelo matemático es público, a diferencia del de la escala FRAX® (Hippisley-Cox y cols., 2009).

A partir de los datos de 357 consultorios de atención primaria en Inglaterra y Gales se generó un modelo validado en otros 178 consultorios. La cohorte incluyó 1.183.663 mujeres y 1.174.232 varones entre 35 y 85 años. En esta cohorte se identificaron una serie de variables en su mayoría clínicas altamente predictivas e independientes

asociadas al riesgo de fractura (edad, sexo, raza, peso, talla, consumo de tabaco y alcohol, diabetes, antecedentes familiares de fractura, necesidad de cuidados, antecedentes de fractura de muñeca, vértebras, cadera u hombro, historia de caída, demencia, cáncer, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad isquémica cerebral o coronaria, enfermedades hepáticas o renales crónicas, Parkinson, artritis reumatoide o lupus, malabsorción, enfermedades endocrinas, epilepsia o tratamiento anticomicial, tratamiento antidepresivo, glucocorticoides y terapia hormonal sustitutiva o estrógenos) aunque no valora la DMO .

Algunas de esas variables, sólo resultaron predictivas en mujeres, a pesar de que el algoritmo de riesgo de fractura de cadera mostró un mejor rendimiento en varones que en mujeres y explicó un 63,94% de la variabilidad en mujeres y un 63,19% en varones.

La herramienta está también disponible de manera general y gratuita en internet (http://www.qfracture.org/).

Tanto este algoritmo como el previo permiten calcular el riesgo absoluto a 10 años en ambos sexos aunque, sin embargo, QFracture es válido entre los 30 y 85 mientras que FRAX entre 40 y 90 años.

Otra diferencia es que la escala QFracture® fue validada con una amplia y representativa cohorte de un solo país (Reino Unido), mientras que FRAX® lo fue a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales. La escala QFracture®, además, recoge factores de riesgo no recogidos en FRAX® (algunos de importancia, como las caídas), o lo hace más detalladamente (cantidad de consumo de tabaco y alcohol, tipo de terapia hormonal sustitutiva), y recoge los antecedentes de fractura de manera más específica.

La mayor cantidad de datos clínicos recogidos permite una valoración más individualizada del riesgo de fractura. Además, no precisa de medición de DMO. Sin embargo, se trata de una herramienta solo validada en el Reino Unido, y requiere de una calibración o ajuste en poblaciones del resto de países. Esto último es de gran peso en la comunidad científica a la hora de decantarse por una u otra escala de riesgo, en perjuicio de QFracture®. Nuestro grupo de trabajo acaba de terminar el proceso de validación en España para esta escala.

8.3. Laboratorio. Marcadores de remodelado óseo

Los parámetros bioquímicos que podemos determinar nos darán una información sobre el estado de balance óseo y del remodelado, así como del estado de salud general y de posibles enfermedades concomitantes que puedan relacionarse.

Las pruebas complementarias de laboratorio básicas a realizar ante un paciente con sospecha de osteoporosis son incluyen un estudio hematológico de rutina, estudio bioquímico básico que incluye calcio, fósforo, creatinina, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y electrolitos, determinación de 25 hidroxivitamina D y excreción urinaria de calcio.

Los estudios dirigidos al estudio de esta enfermedad metabólica ósea para despistaje de osteoporosis secundaria serían: determinación de PTH para excluir un hiperparatiroidismo primario con y sin hipercalcemia, electroforesis proteica para descartar una enfermedad mieloproliferativa, xcreción en orina de 24 horas de cortisol para estudiar un posible síndrome de Cushing, sobre todo con fracturas vertebrales inexplicables, determinación de anticuerpos antitransglutaminasa para la enfermedad celiaca, principalmente en aquellos con bajos niveles séricos de vitamina D y andrógenos séricos en varones con fracturas por fragilidad.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, como ya se ha adelantado en apartados anteriores, son componentes de la matriz ósea o bien enzimas que son liberados de las células o de la matriz durante el proceso de remodelado, y, por tanto, reflejan la dinámica del mismo. Por ello son herramientas muy útiles para el estudio de la enfermedad ósea metabólica. Clásicamente se han dividido en marcadores de formación y de resorción.

Marcadores bioquímicos de formación y resorción

Marcadores de formación	Marcadores de resorción.
• Fosfatasa alcalina ósea (ALP) • Osteocalcina (OC) • Propétido C-terminal del procolágeno tipo I (PCP) • Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP)	• Telopéptido N-terminal del procolágeno tipo I (NTX) • Telopéptido C-terminal del procolágeno tipo I (CTX) • Fosfatasa ácido tartrato resistente (TRAP) • Hidroxiprolina (HP) • Piridinolina (Pyr) y desoxipiridinolina (D-Pyr)

La utilidad de los marcadores bioquímicos está limitada en la caracterización de las enfermedades del metabolismo óseo por la variabilidad de los mismos. El origen de esta variablidad puede ser preanalítica (intraindividual), debida a las variaciones diarias del remodelado (hasta un 20% de coeficiente de variación [CV] en una semana). También existe la variación interindividual (sexo-edad), y finalmente la variación debida a la forma de obtención de las muestras y a la propia técnica de determinación. En la práctica se puede considerar que el cambio entre dos valores consecutivos del marcador en el mismo individuo refleja un cambio real y significativo en la actividad de la enfermedad. Un método propuesto para mejorar esta variabilidad es la determinación de dos valores basales, de los que se toma el valor promedio.

Por tanto, con una determinación puntual de los marcadores no se puede clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea ni establecer el diagnóstico de osteoporosis. El uso de los marcadores bioquímicos, por tanto, constituyen una herramienta eficaz en la orientación diagnóstica y sobre todo en el seguimiento de la enfermedad y respuesta al tratamiento son (Delma y cols., 2000; Srivastava y cols., 2005).

8.4. Radiología

A nivel radiológico la masa ósea baja condiciona una mayor radiotransparencia, pero es un parámetro de muy baja sensibilidad ya que puede estar influido por la técnica de obtención de la placa y además la DMO debería estar disminuida en un 30% al menos

para que pudiera apreciarse en una placa simple, por lo que no se puede utilizar desde este punto de vista en el diagnóstico de osteoporosis (Kanis, 1994). La coexistencia de cortical ósea muy delgada es otro factor que al sumarse pueden hacernos sospechar, pero nunca diagnosticar una osteoporosis.

La contribución de la radiología al diagnóstico de osteoporosis se produce cuando nos muestra la existencia de fracturas. Existe fractura vertebral por osteoporosis en una radiología simple (González y Valero 2010) cuando la pérdida de altura del cuerpo vertebral es de más de un 20-25% en la parte anterior (en cuña), media (en pez o diábolo) o posterior. Normalmente se valora la altura de la parte anterior o media en relación a la posterior que se afecta con menor frecuencia, pero si se diera el caso de que también estuviera disminuida esa altura, habría que tomar como referencia la altura posterior de una vértebra vecina. Las fracturas por fragilidad u osteoporóticas vertebrales, sólo afectan al cuerpo vertebral, y nunca a los pedículos o resto de estructuras. Normalmente el grado de afectación no es homogéneo entre varias vértebras afectas en una misma persona. Las vértebras que se afectan con mayor frecuencia son las últimas dorsales y primeras lumbares. Los platillos vertebrales aparecen rotos pero con sustancia ósea; la ausencia de ésta sugiere lisis por procesos de otra naturaleza como por ejempleo los tumores.

La realización de una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar en los casos de dolor crónico de espalda ayudaría a establecer un diagnóstico y tratamiento precoz (Sosa y Díaz, 2010). Para objetivar lo máximo posible estas deformidades, se recurre a métodos de medición morfométrica de las alturas vertebrales. Tras ser determinados en radiografías laterales de columna (dorsal centrada en D7 y lumbar centrada en L2) los valores medios poblacionales de las alturas anterior, media y posterior de cada vértebra, se establecen unos criterios de deformidad. Los métodos morfométricos más empleados son (Black y cols., 1995):

1. Método de Eastell, que considera deformidad de grado I cuando se produzce una reducción en una de las alturas anterior, media o posterior mayor de -3 desviaciones estándares del valor medio, y fracturas graves o de grado II a las que están a -4 o más desviaciones estándares de esta media.

2. Método de McCloskey-Kanis. Sigue el criterio anterior, exigiendo además que la altura disminuida lo esté también al menos en -3 desviaciones estándares respecto a un valor de altura posterior predefinida.
3. Método de Genant. Deformidad grado I si la disminución de una o más de las alturas es entre el 20% y el 25% de la media; grado II si es mayor del 25% y grado III si es mayor del 40%.
4. Índice de deformidad espinal (IDE). Método semicuantitativo que otorga una puntuación a cada vértebra (desde D4 a L4) de acuerdo con distintas clasificaciones; siendo la más aceptada actualmente la clasificación de Genant: vértebra normal (0 puntos), deformidad grado I (1 punto), deformidad grado II (2 puntos) y deformidad grado III (3 puntos); puntuándose entre un mínimo de 0 y un máximo de 39 puntos.

En resumen, la radiología convencional queda relegada al diagnóstico de las fracturas osteoporóticas o a ser un método que justifique la realización de una densitometría cuando aparezcan los llamados signos radiológicos de osteopenia, debiendo ser interpretados siempre con cautela (Gómez y Sosa, 2006).

8.5. Absorciometría de rayos X de energía dual o Densitometría ósea

El principal criterio diagnóstico de osteoporosis, de acuerdo con las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 1994), lo da la densitometría. Recordando lo expuesto previamente, se habla de osteoporosis cuando la densidad mineral ósea (DMO) es inferior a –2,5 desviaciones estándar (DE) a la media juvenil, lo que solemos representar como < –2,5 T, siendo T la desviación estándar respecto a dicha media, siempre que se descarten otras enfermedades que cursan también con DMO baja como la osteomalacia (González y Valero, 2010). Osteopenia cuando la DMO se encuentra entre –1,0 y –2,5 T. Normal cuando la DMO está por encima de –1,0 T. Este criterio se estableció en función de una población de referencia de mujeres blancas posmenopáusicas, sin embargo, la OMS recomienda que se usen esos mismos criterios para hombres de más de 50 años y mujeres de raza negra. Y especifican una cuarta posibilidad que se denomina osteoporosis grave o establecida cuando además se ha producido la fractura por fragilidad.

En 2008 la OMS matiza que la medición de la DMO debe realizarse en el cuello del fémur, y la población de referencia juvenil que recomiendan es la del estudio NHANES III. La definición de osteoporosis es igualmente válida para hombres (Kanis, 2008 a; Kanis y cols., 2008 b). Para las mujeres premenopáusicas, hombres de menos de 50 años y niños la ISCD aconseja el uso del valor Z, o número de DE que un valor se aleja de la media de las personas de la misma edad; valores de Z inferiores a -2 se consideran anormales.

Sin embargo, hay controversias que plantean otros autores respecto de esta definición y sus detalles. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) y la National Osteoporosis Foundation (NOF) (NOF, 2008) consideran aceptable el valor de masa ósea obtenido tras medición en otras localizaciones como la cadera (cadera total) y en la columna lumbar. Otros autores defienden que para el hombre debe existir una media juvenil masculina que sirva de referencia.

De las zonas para determinar la masa ósea, se prefiere la cadera a la columna lumbar, para evitar los artefactos en la medición que producen los cambios artrósicos óseos. Aunque la columna lumbar sí es la zona más adecuada para realizar el control evolutivo.

La absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA) es la técnica empleada para valorar la DMO con fines diagnósticos. Realiza la medida en la columna lumbar desde la vértebra L1 a L4 y en el extremo proximal del fémur (González y Valero, 2010). En nuestro país se determina la DMO en la columna y en la cadera tanto en el cuello del fémur como en la cadera total y se diagnostica de osteoporosis siguiendo los criterios de la OMS, teniendo en cuenta que tenemos nuestros valores normales de referencia en la población. Sólo en casos excepcionales en los que no puede medirse la DMO en columna o fémur, tal como se ha explicado, puede realizarse la determinación en la muñeca (NOF, 2008).

La DMO es un buen predictor del riesgo de fractura y permite monitorizar el tratamiento a largo plazo (más de un año). Pero no es el único factor implicado en la resistencia ósea; otros han demostrado predecir el riesgo de fractura, independientemente de la DMO (edad, etc.), por lo que hay que tenerlos en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de fractura. Los criterios de la OMS son más bien de carácter

epidemiológico que realmente diagnóstico, y no son, por tanto, los únicos indicadores de tratamiento ni de la efectividad del mismo (Gómez y Sosa, 2006).

8.5.1. Indicación para la realización de un estudio densitométrico

No debe realizarse la densitometría de manera generalizada, por disponibilidad y por su valor predictivo limitado. Debe reservarse para las personas con factores de riesgo de sufrir fracturas por osteoporosis (Nelson y cols., 2001).

Los factores de riesgo son numerosos como se ha explicado previamente, y parte de ellos no se asocian por sí solos con osteoporosis o fractura osteoporótica con fuerza suficiente como para hacer sospechar la enfermedad. A nivel general, se podría simplificar el problema estableciendo que la mayor parte de los casos en los que debe realizarse una densitometría se corresponden con enfermedades y tratamientos.

El otro grupo de personas candidatas a densitometría podrían resumirse en mujeres que han presentado una menopausia precoz, pacientes con tratamiento con corticoides de más de tres meses y existencia del antecedente de fractura osteoporótica en alguno de los padres. En algunos países como EEUU se incluye también el criterio de la edad sin más consideraciones, las mujeres mayores de 65 años y los hombres mayores de 70 años deben realizarse una densitometría. En los casos en los que ya se ha sufrido una fractura osteoporótica la utilidad de la densitometría reside en su valor para controlar la evolución de la enfermedad (González y Valero, 2010).

Es incorrecto hacer una densitometría a todas las mujeres que acaban de sufrir la menopausia porque el valor predictivo de la técnica es limitado como ya se dijo y porque en ese momento de la vida, la curva que relaciona la densidad ósea con el riesgo de fractura es muy plana, el riesgo aumento poco con la disminución de la masa ósea (De Laet y cols., 1997), es decir, que valores límites propios de osteoporosis, cercanos a –2,5 implican mucho menos riesgo de fractura a esa edad que en la menopausia tardía, por lo que el beneficio de tratar no es el adecuado; estudios muy clarificadores sobre este aspecto con el de Tebé y colaboradores evidencian que la mayor parte de las fracturas por fragilidad ocurren con densidades minerales óseas situadas en rango de osteopenia e incluso normalidad (Tebé y cols., 2011; González y Valero, 2010).

De manera resumida los factores de riesgo que recomiendan hacer una densitometría son (González y Valero, 2010):

Tratamientos como corticoides mantenidos más de tres meses a dosis de 7.5 mg de prednisona, bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de mama o de próstata, tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados.

Enfermedades endocrinológicas como hipogonadismo, hiperparatiroidismo, digestivas que produzacan malabsorción, cirrosis biliar primaria, inflamatorias y urológicas en el caso de litiasis renal cálcica.

Otros factores de riesgo serían antecedente paterno de fractura osteoporótica, antecedente personal de menopausia precoz, fractura previa para seguimiento del proceso.

Según la Sociedad Internacional sobre Densitometría Clínica (ISCD) las indicaciones para realizar una densitometría ósea son (Binkley y cols., 2006):

1. Mujeres de 65 años o mayores.
2. Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo.
3. Hombres de 70 años o mayores.
4. Adultos con fracturas por fragilidad.
5. Adultos con enfermedades asociadas con baja masa o pérdida óseas. 6. Adultos que tomen fármacos asociados con baja masa o pérdida óseas.
7. Cualquier persona en quien se esté considerando establecer un tratamiento farmacológico para la osteoporosis.
8. Cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis, para monitorizar su efecto.

8.5.2. Aplicaciones de la densitometría ósea

Las utilidades clínicas de la medición de la masa ósea son el diagnóstico de una masa ósea baja (determinar la DMO), la predicción de las fracturas y la vigilancia seriada. Ambas aplicaciones pueden realizarse con la medición de cualquiera de las localizaciones clásicas, columna lumbar y fémur proximal (total y la subregión de cuello femoral), aunque también puede considerarse válida la del tercio distal del radio cuando no es posible la determinación de la DMO en las otras dos localizaciones. La vigilancia seriada es necesaria en casos en los que es importante hacer seguimiento de masa ósea (por ejemplo, para detectar pérdidas que aumenten el riesgo de fractura), o para monitorizar el tratamiento. Y la DXA, por su precisión, puede ser utilizada para

ello, siendo las mediciones más idóneas, por su bajo coeficiente de variación, las de la columna lumbar y el fémur total. Los intervalos entre mediciones no deben ser inferiores a un año (mejor dos), excepto en casos en los que existan circunstancias asociadas a pérdidas rápidas de masa ósea, como el tratamiento corticoideo, en que podrán acortarse. Una vez que la eficacia del tratamiento ha sido establecida, los intervalos se harán cada vez más largos. Al respecto es importante decir que la eficacia del tratamiento no viene dada exclusivamente por la DMO; efectivamente, los ensayos clínicos realizados en los últimos años con fármacos para la osteoporosis han demostrado una eficacia antifracturaria independientemente del aumento de la masa ósea. Ello está en concordancia con el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad, en el cual no sólo participa la cantidad de hueso (es decir, la DMO que es lo que mide la DXA), sino también la calidad ósea (es decir, propiedades del hueso que escapan a la densitometría). Por esto las mediciones seriadas deben ser interpretadas con cautela, y no considerarse que un tratamiento fracasa por el hecho de no aumentar la DMO; aunque si ocurre un incremento de la masa ósea claramente se está produciendo una reducción del riesgo de fractura, y, por tanto, podemos asegurar que el tratamiento está siendo eficaz (Faulkner, 2000; Bonnick y Shulman, 2006; Gómez y Sosa, 2006)

8.6. Ultrasonografía cuantitativa

La ultrasonografía cuantitativa (QUS) ha sido introducida en los últimos años para la valoración del estado esquelético en la osteoporosis.

Los parámetros de medición son la velocidad de transmisión (SOS), atenuación de la amplitud de onda (BUA), y el índice de calidad que resulta de combinar los previos (QUI-Stiffness, DMO estimada). Debe quedar claro que en ningún caso mide realmente la DMO. Estas medidas reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. Por esto ha sido considerada como una valoración indirecta de la calidad ósea. Muchos estudios que se detallarán más adelante en este trabajo, han demostrado que tiene capacidad para predecir el riesgo de fractura, sobre todo de cadera.

El interés de su uso reside en el hecho de que no implica radiaciones ionizantes, su bajo coste y que el instrumento en sí es de escasas dimensiones, lo cual le permite ser

fácilmente transportado de un lugar a otro. Además, su manejo es mucho más fácil y rápido que el de otras técnicas.

Pero la QUS tienen también inconvenientes como la baja reproductibilidad que se le asocia, su limitación de explorar sólo sectores periféricos (falange, calcáneo, tibia) y la peculiaridad de sus mediciones, que dificultan su interpretación. Esta baja precisión o elevado coeficiente de variación le impide ser utilizada para seguimientos y estudios longitudinales. No obstante, hay muchos estudios que demuestran que esta técnica tiene un papel importante en la predicción del riesgo de fracturas; en la actualidad se le conoce su papel en este sentido pero en las últimas guías sigue sin ocupar un lugar relevante (Kanis y cols., 2013).

La correlación entre la DXA y la QUS es muy variable y depende más de la zona de medición que de la técnica en sí. Cuando los métodos exploran huesos semejantes (por ejemplo, vértebras y calcáneo, tibia y radio) la correlación es aceptable (0,40 a 0,60), pero empeora si miden huesos estructuralmente diferentes (tibia y vértebra). En líneas generales, ésta podría situarse en torno a un coeficiente de correlación de 0,4, oscilando en diversos estudios entre 0,2 y 0,8.

Pero, aunque existe una cierta correlación entre ambas técnicas, no se pueden aplicar los criterios de la OMS, definidos específicamente para la DXA, a la QUS, debido a que son medidas de distintos aspectos del hueso, el cual se comporta de distinta forma ante medios físicos distintos (rayos X y ultrasonidos).

No obstante, el hecho de que no sea equiparable a la DXA no invalida a la QUS como método de valoración en la osteoporosis. Como hemos dicho, numerosos estudios han demostrado que la QUS tiene capacidad para predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas, y puesto que los parámetros QUS no miden cantidad ósea (DMO) como hace la DXA, es de suponer que, si predicen el riesgo de fractura, estén valorando otros aspectos determinantes de la resistencia ósea que estén relacionados con la calidad del hueso (Gluer y cols., 2004; Mikhail y cols., 1999; Díez-Pérez y cols., 2007; Fujiwara y cols., 2005, Gluer y cols., 1996; Durosier y cols., 2007; Huopio y cols., 2004).

Se han llevado a cabo estudios con el fin de averiguar si la combinación de estas dos técnicas mejoran la sensibilidad de ambas por separado, ya que una mide cantidad (DXA) y la otra calidad (QUS). Los resultados han sido contradictorios aunque parece ser que la tendencia generalizada es a considerar que no se consigue una mejor resultado en la predicción del riesgo de fractura al combinar ambas técnicas.

De todas formas, la QUS es una técnica de valoración ósea que tiene muy buenas cualidades para generalizar su empleo en la práctica clínica, pero cuya verdadera traducción está por definir. En este sentido se han desarrollado trabajos que se presentarán más adelante, y en esta línea desarrollamos también el presente estudio.

8.7. Tomografía y resonancia magnética nuclear de alta resolución

La resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada clásica desempeñan un papel fundamental a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre una fractura por fragilidad y una fractura patológica.

El desarrollo de nuevas tecnologías de alta resolución (inferiores a 100 micras frente a las 350-400 micras de la tomografía y resonancia magnética convencional) ofrecen, además, imágenes estructurales y parámetros convencionales de la histomorfometría clásica (volumen cortical, espesor cortical, número e interconectividad de las trabéculas, etc.) y han introducido el concepto de biopsia virtual. Estas técnicas, pueden permitir además mediante el análisis de elementos finitos la modelización y cálculo de la resistencia ósea (del componente de la microarquitectura) y evaluar los posibles cambios en la misma (Bauer y cols., 2009).

Estas tecnologías todavía no han alcanzado el desarrollo suficiente para su aplicación en la práctica clínica diaria ya que, requieren largos periodos de tiempo precisos para la adquisición de la imagen y para su análisis informático. En algunos casos se han testado en el contexto de estudios clínicos, pero no han mostrado capacidad de mejorar la información de cambios globales de manera superior a la DXA.

9. MOTIVOS QUE NOS LLEVAN A LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas que pueden tener lugar ante cargas o esfuerzos mínimos (NIH, 2001 a). El deterioro óseo se va produciendo insidiosamente, a lo largo de los años, sin que el paciente sea consciente de ello y sus manifestaciones clínicas son inexistentes hasta que ocurre la fractura. La incidencia, tanto de la enfermedad como de su complicación, va en aumento debido a la mayor longevidad de nuestra población y al incremento de osteoporosis secundaria a otras enfermedades y tratamientos, convirtiéndose así en uno de los principales problemas de salud en las personas mayores (Riggs y Melton, 1995).

El reconocimiento de los factores de riesgo para sufrir la enfermedad y el uso de escalas de medición, como la escala FRAX o la Qfracture (Kanis y cols., 2008 c; Kanis y cols., 2009; Hippisley-Cox y Coupland, 2009), son instrumentos útiles e importantes para reconocer a los pacientes en riesgo de padecer osteoporosis, dada la ausencia de sintomatología. La importancia del diagnóstico de la osteoporosis radica en la capacidad de predecir el riesgo de fractura para poder realizar una prevención primaria adecuada y con éxito (Riggs y Melton, 1995; Hartl y cols., 2002).

Las técnicas diagnósticas continúan desarrollándose para realizar una mejor valoración de la enfermedad. Disponemos de marcadores bioquímicos de remodelado óseo que aunque no dan el diagnóstico sí nos aproximan al conocimiento de cuál es el estado del balance de remodelación del hueso. La radiología convencional sigue siendo útil para la detección de las fracturas pero en este caso la enfermedad ha producido daños difícilmente reparables.

Sin embargo, el instrumento considerado como el *patrón oro* para el diagnóstico de la osteoporosis sigue siendo la absorciometría de rayos X de energía dual (dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) o densitometría (Miller y cols., 2002). La densitometría ósea, cuantifica la masa ósea, y ha permitido predecir el riesgo de fractura con objetividad, ya que múltiples estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la

densidad mineral ósea y el riesgo de fractura, relación que se ha cuantificado, estableciéndose criterios mundiales para su diagnóstico. No obstante es una técnica cara y su accesibilidad está restringida (Langton y cols., 1997; Langton y cols., 1999; Marin y cols., 2004).

Debido al incremento de los costes sanitarios y al hecho de que los presupuestos son inevitablemente limitados, el poder disponer de alternativas coste-efectivas más favorables para el screening de la osteoporosis puede facilitar la adopción de medidas de screening de rutina en los servicios sanitarios. Por lo tanto, es necesario encontrar métodos que nos informen de la calidad del hueso con al menos igual fiabilidad que la densitometría, y que nos permitan por lo tanto, conocer el riesgo de fractura. Que sean a su vez métodos más sencillos, de fácil manejo y de menor coste que se traduzcan en una mayor disponibilidad y acceso para la mayor parte de la población que lo precise.

La introducción de la ultrasonografía cuantitativa (quantitative ultrasoud: QUS) es por ahora una alternativa que se ajusta a estos requerimientos. No mide la densidad mineral ósea. Sus parámetros de medición reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica y por ello, algunos autores creen que es un método de valoración indirecta de la calidad del hueso, que además ha demostrado en múltiples estudios su utilidad en la predicción del riesgo de fracturas osteoporóticas, vertebrales (Gluer y cols., 2004; Mikhail y cols., 1999), no vertebrales (Díez-Pérez y cols., 2007; Fujiwara y cols., 2005), de cadera (Gluer y cols., 1996; Durosier y cols., 2007), y de todo tipo de fracturas (Gluer y cols., 2004; Gluer y cols., 1996; Huopio y cols., 2004). La QUS tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva y no dañina. Además, en comparación con la DXA, es portátil, resulta más rápida, más barata y cómoda (Gluer, 1997).

Sin embargo, las guías de práctica clínica publicadas por las sociedades más importantes en el estudio de la osteoporosis no han establecido con claridad el papel que debe ocupar la QUS en esta enfermedad ósea y en relación a las fracturas por fragilidad, tanto vertebrales como no vertebrales (Kanis y cols., 2013; González-Macías y cols., 2015).
En este contexto, este estudio se desarrolló con los objetivos, resultados y conclusiones que se describen a continuación.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue encontrar un valor óptimo o valor umbral, obtenido a partir de la medición efectuada con ultrasonografía cuantitativa de calcáneo, donde el riesgo de fractura por fragilidad sea muy bajo y nos permita obviar la realización de una densitometría.

Es decir, buscamos un indicador de referencia que pueda mejorar la capacidad de esta técnica en cuanto a predicción de riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas consideradas globalmente y también a nivel vertebral, en mujeres postmenopáusicas, usando modelos matemáticos de clasificación y árboles de regresión, que permitan establecer cual es el papel de la ultrasonografía cuantitativa como un método de cribaje, válido, útil, de menor coste, y autosuficiente en el manejo de pacientes con osteoporosis.

De manera específica y concreta, los objetivos del estudio, centrado en mujeres postmenopáusicas, se pueden clasificar como sigue:

1. Encontrar un valor umbral óptimo, obtenido a partir de la medición efectuada con ultrasonografía cuantitativa de calcáneo, donde el riesgo de sufrir una fractura por fragilidad, consideradas globalmente, sea muy bajo y nos permita obviar la realización de una densitometría.

2. Encontrar un valor umbral óptimo, obtenido a partir de la medición efectuada con ultrasonografía cuantitativa de calcáneo, donde el riesgo de sufrir una fractura vertebral por fragilidad sea muy bajo y nos permita obviar la realización de una densitometría.

3. Establecer mediante estos valores óptimos, qué proporción de pruebas densitométricas se podrían haber evitado de usarse la ultrasonografía cuantitativa.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño y pacientes

El estudio que presentamos es un estudio transversal de casos y controles en el que participaron 1.132 mujeres en periodo postmenopáusico atendidas en la Unidad Metabólica Ósea del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria. Todas las mujeres eran de raza caucásica. El periodo de inclusión fue de octubre de 2008 a diciembre de 2009.

Todas las pacientes fueron informadas sobre el estudio y otorgaron su consentimiento informado por escrito. El comité de ética del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, de Gran Canaria, evaluó y aprobó el estudio.

Evaluaciones e instrumentos de medida

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una historia clínica que incluía recogida de antecedentes médicos, epidemiológicos, de fracturas y su localización, hábitos tóxicos, y datos antropométricos. También se les realizó radiografía de columna, densitometría ósea y ultrasonografía cuantitativa de calcáneo.

En cuanto a los datos recogidos en la valoración clínica, en todas las mujeres se registró la edad en el momento del estudio y la edad en que ocurrió la menopausia así como la naturaleza de ésta (natural, quirúrgica, otras), el nivel de actividad física, antecedentes de diabetes mellitus, hipotiroidismo, tratamientos recibidos con esteroides y tiazidas. Se investigó antecedentes de fractura y su localización. Se realizó la medición de la talla en centímetros (cm) y el peso en kilogramos (kg), y se calculó el índice de masa corporal ($kg/metro^2$).

Se registró también la ingesta actual de calcio, la actividad física y los hábitos tóxicos referidos a consumo de tabaco y alcohol.

La ingesta actual de calcio se evaluó mediante un método de frecuencia de comidas que ha sido previamente descrito (Cummings y cols., 1987).

La actividad física se evaluó usando una adaptación del cuestionario de actividad física de Baecke (Baecke physical activity questionnaire) (Baecke y cols. 1982).

En cuanto al consumo de alcohol, se preguntó a las participantes en cuántas semanas de las últimas 26 habían bebido alcohol, cuántas copas se tomaban durante una semana estándar y cuántas tomaban en un día estándar. Creamos una variable de cuatro niveles tanto para el consumo actual como para los antecedentes de consumo de alcohol (0: abstemia en la actualidad sin historia previa de consumo; 1: abstinencia en la actualidad con historia previa de consumo; 2: bebedoras leve-moderadas [1-2 copas al día]; 3: bebedoras importantes [3 o más copas al día]). Sin embargo, dado que el número de mujeres fue muy pequeño en cada uno de los grupos, las reagrupamos como bebedoras de alcohol (que incluían a los grupos 2 y 3) y "abstemias o abstinentes" (grupos 0 y 1).

En cuanto al consumo de tabaco, se preguntó a las participantes sobre el número habitual de cigarros que fumaban en un día. Creamos una variable de tres niveles de consumo de tabaco como sigue (0: no fumadora, o menos de 100 cigarrillos en toda su vida; 1: fumadora de menos de 20 cigarros al día; 2: fumadora de 20 o más cigarrillos al día). El consumo de tabaco reciente también se codificó en una variable categórica de tres niveles, estableciendo un marco temporal del mes previo a la evaluación (0: no fumadora, o menos de 100 cigarrillos en toda su vida; 1: al menos un mes desde la última vez que fumó; 2: ha fumado en el último mes). Nuevamente, por el mismo motivo expuesto previamente, clasificamos a las pacientes en dos grupos: no fumadoras (grupo 0) y fumadoras (grupos 1 y 2).

A todas las mujeres se les realizó radiografía de la columna a nivel lumbar y torácico. Dos radiólogos, de forma independiente, evaluaron las radiografías para determinar la presencia o no de fracturas vertebrales. En concreto, se aplicó el método semicuantitativo de Genant y cols. (Genant y cols. 1993) para establecer la presencia o no de fracturas vertebrales.

A todas las pacientes se les realizó la ultrasonografía cuantitativa en el calcáneo. En concreto, se utilizó el dispositivo Sahara Clinical Sonometer (Hologic Inc., Bedford, MA). Este dispositivo dispone de dos transductores no centrados dispuestos de una forma coaxial. Uno de los transductores actúa como transmisor y el otro como receptor.

Los transductores están acoplados acústicamente al talón mediante unos cilindros almohadillados de goma suave y un gel aceitoso.

El dispositivo Sahara mide tanto la atenuación de ultrasonidos de banda ancha (broadband ultrasound attenuation: BUA) como la velocidad del sonido (speed of sound: SOS) en la zona fija de interés en la parte media del calcáneo. Los resultados del BUA y el SOS se combinan para proveer un índice de ultrasonidos cuantitativo (quantitative ultrasound index: QUI), mediante la fórmula:

QUI = 0,41 x (BUA + SOS) – 571.

Las puntuaciones T-scores se calcularon, para todas las medidas del QUS, como TS = (QUS-μP)/σP, donde QUS representa cada medida del QUS, y μP y σP representan la media y la desviación típica respectivamente, y corresponden al pico de masa ósea en las mujeres españolas sanas. Estos valores se han establecido previamente por nuestro grupo de trabajo (Sosa y cols., 2002) en una evaluación de 1.145 mujeres sanas con edades comprendidas entre 20 y 99 años. Los valores fueron 77,8 ± 15,9 dB/ MHz para el BUA, 1565,8 ± 30,7 m/s para el SOS, y 103 ± 18,4 para el QUI (Sosa y cols., 2002).

En estudios previos se ha evaluado la precisión y exactitud del Sahara QUS. La precisión a corto plazo in vivo fue 4,9% para el BUA, 0,4% para el SOS, y 3,5% para el QUI. La precisión in vitro fue de 0,4 % para el SOS y 2,7 % para el BUA. Hallamos una exactitud de 0,2 % para el SOS y de 3,5 % para el BUA (Huopio y cols., 2004).

A todas las pacientes se les realizó la determinación de la densidad mineral ósea mediante una densitometría ósea a nivel de columna lumbar (L2–L4) y en fémur proximal mediante el densitómetro Hologic QDR-4500. La precisión fue de 0,8 ± 0,2 %, con un rango densitométrico de 0,600–1,130 g/cm2 (Díaz y cols., 1997). Todas las mediciones fueron obtenidas por el mismo profesional, de modo que no hubo variación interobservador. Los valores de referencia se obtuvieron de los datos de normalidad de la población española para este densitómetro, que habían sido previamente publicados (Díaz y cols., 1997).

Definición de las fracturas por osteoporosis

Las fracturas por osteoporosis se definieron como aquéllas que fueron secundarias a traumatismos leves o a una caída desde una postura estándar al nivel del suelo. Se excluyeron aquellas fracturas que ocurrieron en mujeres de menos de 35 años. También se excluyeron las fracturas patológicas tales como las causadas por un traumatismo grave (accidentes de tráfico, impactos de objetos, o caídas desde una altura mayor de un piso) y las fracturas de cráneo, cara, metacarpianos y falanges.

Aseguramiento de la calidad

Cada mañana, se realizaron controles adicionales de calidad en los dispositivos QUS y DXA según marcaban las guías de los fabricantes, con el fin de verificar la estabilidad de los sistemas.

Los datos del control de calidad de ambos dispositivos (QUS y DXA) no mostraron ningún cambio ni alteración a lo largo del periodo de estudio. Por lo tanto, los dispositivos que se utilizaron en este estudio se pueden calificar como estables y fiables.

Establecimiento de grupos y análisis estadístico

Para dar respuesta a los objetivos planteados en este estudio, se crearon dos líneas de trabajo y se desarrolló el correspondiente análisis estadístico en cada línea. Las dos líneas de trabajo fueron:

1. El estudio de la capacidad de predicción de riesgo de fracturas por fragilidad de la QUS en mujeres postmenopáusicas a través de la búsqueda de un valor umbral o punto de corte.

2. El estudio de la capacidad de predicción de riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad de la QUS en mujeres postmenopáusicas a través de la búsqueda de un valor umbral o punto de corte.

Las mujeres que se incluyeron en el estudio se clasificaron en función de si habían tenido o no alguna fractura por fragilidad consideradas de manera global. Y por otro lado, se clasificaron también en función de si habían tenido o no alguna fractura vertebral por fragilidad. En cada uno de estos grupos las variables categóricas se

calcularon como frecuencias y porcentajes; las variables numéricas como media y desviación típica. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado y las medias mediante la prueba T (t-test). En el caso de los valores de DXA y QUS, se ajustaron las medias en función de la edad mediante el análisis de covarianza.

Clasificación y árbol de regresión

Para la obtención de un modelo predictivo del riesgo para el total de las fracturas, el conjunto de datos se dividió en dos grupos: un conjunto de prueba ("training set") para ajustar el modelo, compuesto por el 65% de la muestra, y un conjunto de validación para validar el modelo, compuesto por el 35% de la muestra. Basándose en los casos del conjunto de prueba, se obtuvo un clasificador para el total de las fracturas mediante el procedimiento de árboles de clasificación y regresión ("classification and regression trees: CART"). El CART clasifica los datos mediante una secuencia de reglas "sí..., entonces" ("if-then rules"); presenta muchas ventajas sobre los métodos tradicionales de regresión, dado que requiere muy pocas hipótesis sobre los datos y tiene la posibilidad de detectar interacciones complejas entre las variables predicativas. Para la obtención del modelo predictivo del riesgo de las fracturas vertebrales, se siguió el mismo procedimiento.

La base del árbol de decisiones algorítmico es el análisis binario de particionamiento recursivo del conjunto de los datos. La variable con mayor poder discriminativo es la primera seleccionada para hacer la partición del conjunto de datos nodos secundarios o hijos. La partición continúa hasta que se alcanza algún criterio para su finalización. En cada nodo terminal se calculó la probabilidad de fracturas como la proporción de mujeres con fracturas que pertenecían a ese nodo.

El árbol se construyó según el siguiente algoritmo. En una primera fase el árbol se desarrolla hasta que todos los casos están correctamente clasificados. En una segunda fase usamos una validación transversal de 10 pasos de algoritmos sucesivos *pruning*, descritos por Breiman y cols. (Breiman y cols., 1984). Finalmente se eligió el árbol que minimizaba el error de medida.

Las variables utilizadas fueron la edad, el índice de masa corporal (IMC), las medidas del DXA (columna lumbar L2-L4, cuello femoral, trocánter, intertrocánter, y cadera total), y todos los valores del QUS (BUA, SOS y QUI).

El árbol de clasificación que se obtuvo se evaluó mediante los datos de validación. En primer lugar, se obtuvo la curva ROC (receiver operator characteristic: ROC), y se estimó el área bajo la curva (area under the curve: AUC) con un intervalo de confianza (confidence interval: CI) del 95%.

La regla de predicción identifica que una mujer tiene un riesgo de fractura cuando su probabilidad de fractura es del 45% o mayor. Para esta regla de predicción obtenida calculamos la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos y la razón de verosimilitud (likelyhood ratio).

Para el objetivo relativo a las fracturas vertebrales, el procedimiento estadístico fue el mismo. Para este objetivo la curva ROC muestra los valores de sensibilidad de 1 menos los valores de especificidad para los valores de los puntos de corte, de las probabilidades posteriores obtenidas por el árbol de clasificación. La probabilidad de fractura vertebral determina una regla de clasificación, que considera si una mujer está en riesgo de sufrir una fractura vertebral, y si esa probabilidad es mayor a la del punto de corte especificado. Así, cada punto de corte tiene un valor asociado de sensibilidad y otro de especificidad. La bondad de la regla de predicción se estimó por medio del análisis ROC basado en los datos de validación. Elegimos el punto de corte que minimizó la distancia entre la curva ROC y la esquina superior izquierda. Estimamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razón de verosimilitud (likelyhood ratio), y AUC cuando el árbol de clasificación se aplicaba al conjunto de validación.

El análisis estadístico se realizó con los paquetes estadísticos R-package (tree procedure Free Software Foundation, http://www.fsf.org/) y R data analysis software, version 2.11.1 (www.r-project.org).

RESULTADOS

Estudio de la capacidad de predicción de riesgo de fracturas por fragilidad de la QUS en mujeres postmenopáusicas a través de la búsqueda de un valor umbral o punto de corte.

De las 1.132 mujeres postmenopáusicas incluidas en el estudio, 361 (31,9%) tenían el antecedente de al menos una fractura. La tabla 1 muestra las características basales de la muestra estudiada. Las mujeres con historia de fracturas por fragilidad eran mayores, con una menor altura y menor peso corporal, si bien su BMI fue similar al del grupo sin antecedentes de fractura. Debido a estos factores, las comparaciones estadísticas se realizaron tras un ajuste por las variables edad, peso y altura. Además el consumo de alcohol y de tabaco fue diferente entre los dos grupos, mostrando el grupo de no antecedentes de fractura una mayor frecuencia de ambos hábitos.

Tabla 1. Características de la población estudiada, clasificados según la presencia o ausencia de fracturas

	Fracturas			
Variable	**Total (N = 1.132)**	**Sí (n = 361)**	**No (n = 771)**	***p***
Edad (años)	57,9 ± 10,1	62,5 ± 9,7	55,8 ± 9,6	<0,001
Peso (kg)	68,9 ± 12,0	67,8 ± 11,9	69,5 ± 12,0	0,027
Altura (cm)	156 ± 6,2	154 ± 6,4	157 ± 5,9	<0,001
IMC (kg/m^2)	28,3 ± 4,7	28,4 ± 4,5	28,3 ± 4,8	0,780
Edad de la menopausia (años)	45,1 ± 7,1	45,6 ± 6,9	44,9 ± 7,1	0,100
Causa de la menopausia (%)				0,542
Natural	726 (64,1)	236 (65,4)	490 (63,6)	
Quirúrgica	387 (34,2)	121 (33,5)	266 (34,5)	
Otras	19 (1,7)	4 (1,1)	15 (1,9)	
Baja actividad física, n(%)	629 (53,7)	215 (59,6)	414 (53,7)	0,064
Consumo de alcohol, n(%)	199 (17,6)	51 (14,1)	148 (19,2)	0,037
Consumo de tabaco, n(%)	139 (12,3)	32 (8,9)	107 (13,9)	0,017
Tiazidas, n(%)	59 (5,2)	23 (6,4)	36 (4,7)	0,230
Esteroides, n(%)	103 (9,1)	37 (10,2)	66 (8,6)	0,357
Ingesta actual de calcio (mg/24h)	716 ± 412	695 ± 0,413	711 ± 418	0,412
Diabetes mellitus, n (%)	157 (13,9)	51 (14,1)	106 (13,7)	0,863
Hipotiroidismo, n (%)	97 (8,6)	23 (6,4)	74 (9,6)	0,071

IMC: Índice de Masa Corporal

La tabla 2 muestra la distribución de las fracturas por fragilidad en la población estudiada.

Las fracturas vertebrales fueron más prevalentes (25,9%), si bien, la suma de todas las fracturas no vertebrales fue del 74,1%. El 12,2% de los pacientes tenían el antecedente de fractura vertebral y no vertebral.

Tabla 2. Clasificación de las fracturas por fragilidad

Tipo de fractura	**Número**	**Porcentaje**
Vertebral	93	25,8
No vertebrales	268	74,2
Fractura de Colles	72	19,9
Fractura de cadera	25	6,9
Otras: húmero, costillas, tibia	127	35,2
Varias fracturas[a]	44	12,2

[a] 44 pacientes habían tenido al menos una fractura vertebral y una no vertebral.

La tabla 3 muestra los parámetros ajustados por edad para la QUS del talón y los valores de la DXA para la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el fémur proximal. Todas las variables que se obtuvieron de la QUS y todos los valores de la BMD obtenidas a partir de la DXA fueron menores en el grupo de mujeres con historia de fractura, de forma estadísticamente significativa.

Tabla 3. Comparación de la DMO evaluada por DXA en la columna lumbar y en fémur proximal, y de valores de QUS en el talón, entre mujeres postmenopáusicas con y sin fracturas

	Sí (n = 361)	**No (n = 771)**	***p***
L2-L4 (g/cm^2)	0,792 (0,008)	0,885 (0,006)	<0,001
T-score	–2,38 (0,08)	–1,49 (0,05)	
Cuello femoral (g/cm^2)	0,662 (0,006)	0,731 (0,004)	<0,001
T-score	–1,63 (0,06)	–1,00 (0,04)	
Total de cadera (g/cm^2)	0,731 (0,007)	0,812 (0,005)	<0,001
T-score	0,51 (0,08)	1,46 (0,05)	
Trocánter (g/cm^2)	0,555 (0,006)	0,616 (0,004)	<0,001
T-score	–0,78 (0,05)	–0,30 (0,03)	
Intertrocánter (g/cm^2)	0,859 (0,008)	0,955 (0,006)	<0,001
T-score	–0,61 (0,09)	0,37 (0,06)	
BUA (dB/MHz)	65,8 (0,24)	69,2 (0,16)	<0,001
T-score	–0,75 (0,02)	–0,54 (0,01)	
SOS (m/s)	1526 (0,92)	1541 (0,62)	<0,001
T-score	–1,29 (0,03)	0,79 (0,02)	
QUI	81,7 (0,40)	89,3 (0,27)	<0,001
T-score	–1,16 (0,02)	–0,74 (0,02)	

Nota: Los valores se representan como las medias ajustadas por edad (SE)

Abreviaturas: DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría; QUS: ultrasonografía cuantitativa; BUA: atenuación de ultrasonidos de banda ancha; SOS: velocidad del sonido; QUI: índice cuantitativo de ultrasonidos; SE: error estándar

La tabla 4 refleja la edad, el IMC, los valores de la DXA, y los marcadores de la QUS de los dos grupos creados para el desarrollo del modelo predictivo, en otras palabras, del conjunto de prueba y del conjunto de validación. Como se puede observar, no hay diferencias en los datos comparados, lo que valida los datos obtenidos.

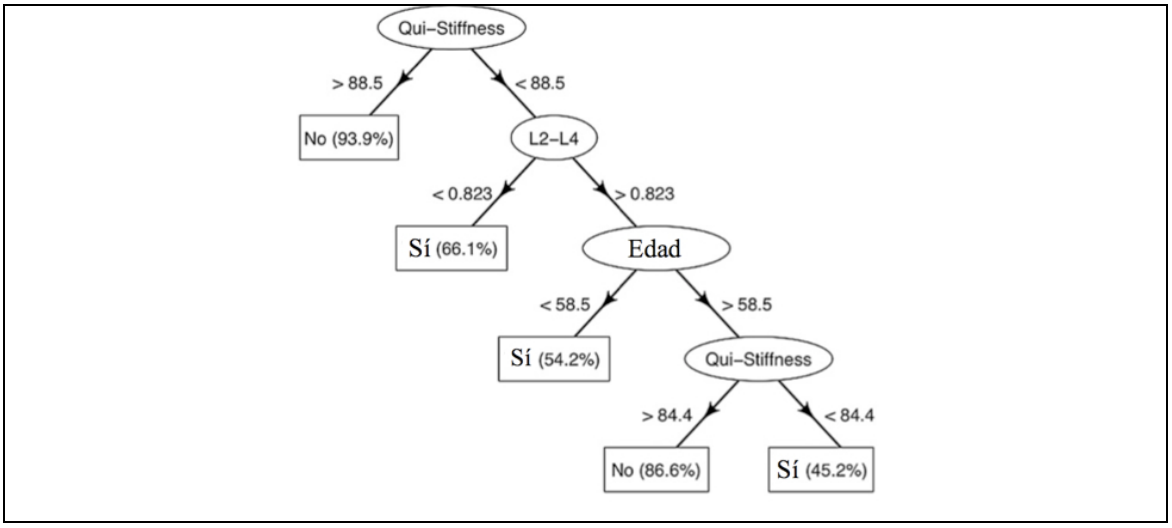
Tabla 4. Edad, IMC, valores de DXA y QUS homogéneos en ambos conjuntos de datos (prueba y validación)

	Conjunto de datos		
	Prueba (n = 760)	**Validación (n = 372)**	***p***
Edad (años)	57,6 ± 10,1	58,4 ± 10,1	0,218
IMC (kg/m^2)	28,4 ± 4,7	28,0 ± 4,7	0,110
L2-L4 (g/cm2)	0,856 ± 0,164	0,854 ± 0,162	0,880
Cuello femoral (g/cm^2)	0,710 ± 0,128	0,707 ± 0,125	0,781
Total de cadera (g/cm^2)	0,787 ± 0,144	0,786 ± 0,133	0,864
Trocánter (g/cm^2)	0,597 ± 0,121	0,596 ± 0,112	0,938
Intertrocánter (g/cm^2)	0,924 ± 0,173	0,924 ± 0,162	0,952
BUA (dB/MHz)	68,2 ± 6,0	68,0 ± 6,0	0,758
SOS (m/s)	1536 ± 20,3	1538 ± 17,7	0,162
QUI	86,6 ± 9,5	87,3 ± 8,7	0,224

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; DXA, densitometría; QUS, ultrasonografía cuantitativa; BUA, atenuación de ultrasonidos de banda ancha; SOS: velocidad del sonido; QUI: índice cuantitativo de ultrasonidos

La figura 1 muestra el árbol de clasificación desarrollado. De las 1.132 mujeres incluidas en el estudio, 488 (43,1%) tuvieron un valor de QUI-Stiffness mayor de 88,5; el clasificador las excluía de la necesidad de realizar una medida de DXA.

Figura 1. Árbol de clasificación de las fracturas totales



La tabla 5 muestra el área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud (likelyhood ratio), estimados mediante el conjunto de datos de validación. Todos los parámetros se estimaron utilizando un intervalo de confianza del 95%.

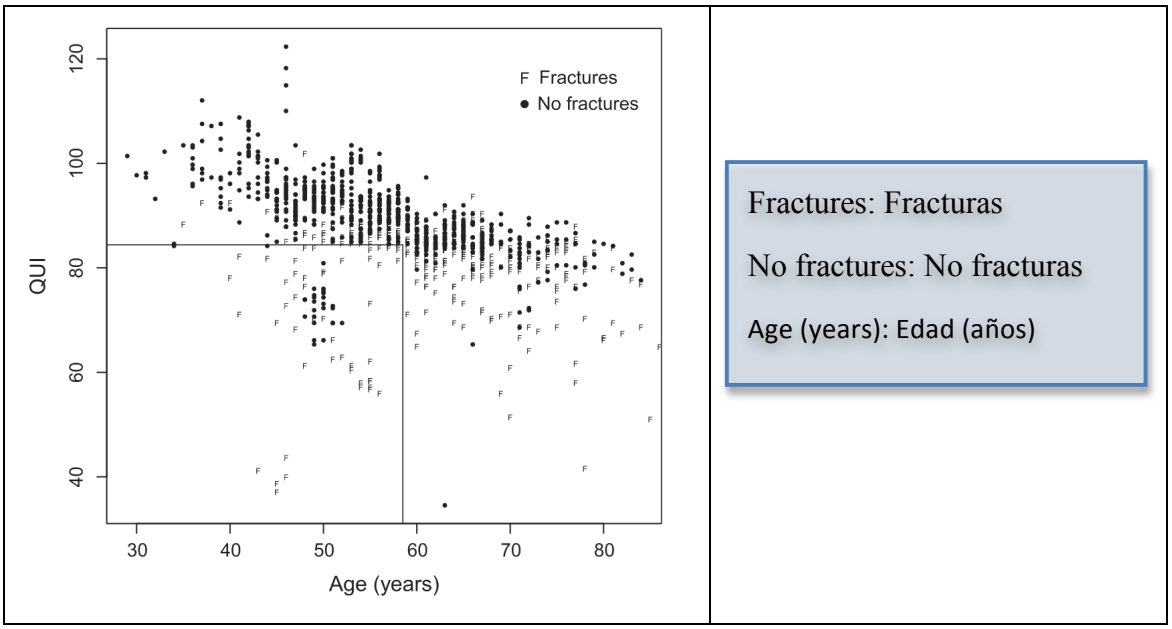
Tabla 5. Área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud mediante el uso del conjunto de datos de validación (IC 95%), para todas las fracturas

Parámetro	**Valor (IC 95%)**
Área bajo la curva ROC	0,836 (0,825–0,848)
Sensibilidad	88,8 (81,4–93,5)
Especificidad	70,4 (64,6–75,7)
Valor predictivo positivo	55,6 (48,1–62,8)
Valor predictivo negativo	93,8 (89,4–96,4)
Razón de verosimilitud positiva	3,00 (2,45–3,68)
Razón de verosimilitud negativa	0,16 (0,09–0,27)
Tasa de error	24,18 (20,06–28,83)

Abreviaturas: ROC: receiver operator characteristic; IC: Intervalo de Confianza

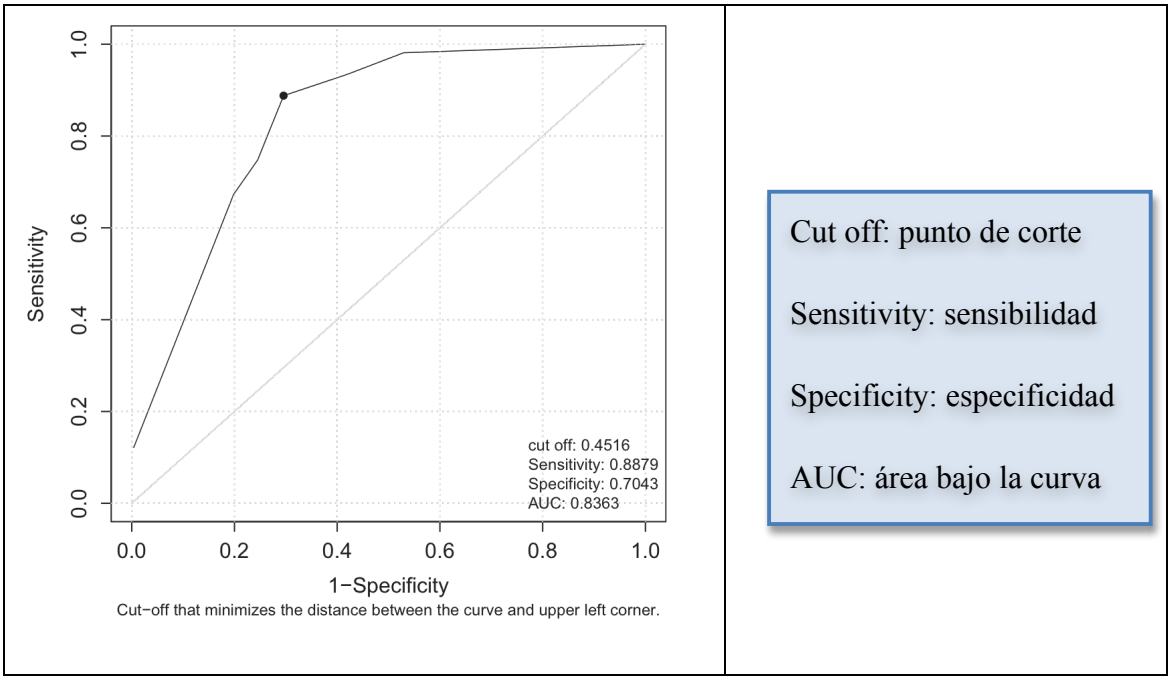
La figura 2 muestra los valores QUI según la edad y según la presencia o ausencia de fracturas. Es de resaltar que las mujeres menores de 58 años, con un valor de DXA en columna lumbar (L2-L4) superior a 0,823 y un valor QUI menor de 88,5, tienen un alto riesgo de fracturas por fragilidad.

Figura 2. Valores de QUI frente a edad, según la presencia o ausencia de fracturas



La figura 3 muestra la curva ROC con el punto de corte óptimo (aquél que minimiza la distancia entre la curva y la esquina superior izquierda). El punto de corte hallado fue 0,4516, que otorga una sensibilidad de 0,8879 (89%), una especificidad de 0,7043 (70%), y un AUC de 0,8363. Se consideró que una mujer estaba en riesgo de fractura si la probabilidad era igual o mayor de 0,4516. También nos permite una clasificación con un valor de sensibilidad cercano al 90%.

Figura 3. Curva ROC para la probabilidad de fractura estimada por modelos de clasificación y árboles de regresión



Cut-off that minimizes the distance between the curve and upper left corner: Valor de corte que minimiza la distancia entre la curva y la esquina superior izquierda

Estudio de la capacidad de predicción de riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad de la QUS en mujeres postmenopáusicas a través de la búsqueda de un valor umbral o punto de corte.

La tabla 6 muestra las características basales de la población estudiada. Las mujeres se clasificaron según la presencia o ausencia de fracturas vertebrales. Del número total de pacientes, 205 mujeres (18,1%) tenían al menos una fractura vertebral en el momento del estudio, y conformaron el grupo 1 (con fracturas vertebrales), mientras que 927 (81,9%) no las tenían, y conformaron el grupo 2 (no fracturas vertebrales). Hallamos diferencias en determinadas variables entre ambos grupos. Las mujeres con fracturas vertebrales eran de mayor edad y tenían menor peso y menor altura que las mujeres sin fracturas vertebrales. Sin embargo, el IMC fue similar en ambos grupos. Dadas las diferencias mencionadas realizamos las comparaciones estadísticas tras ajustar por las variables edad, peso y altura. Por su parte el consumo de tabaco y el consumo de alcohol también fue diferente entre ambos grupos. La prevalencia de diabetes mellitus, el consumo de tiazidas y la ingesta diaria de calcio resultaron similares entre las mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales y aquellas que no las tenían. Las mujeres con fracturas vertebrales presentaron una menor prevalencia de hipotiroidismo, menos actividad física, y mayor consumo de esteroides, comparadas con las mujeres sin fractura vertebral.

Tabla 6. Características de la población estudiada, clasificados según la presencia o ausencia de fracturas vertebrales

	Fracturas			
Variable	**Total (N = 1.132)**	**Sí (n = 205, 18,1 %)**	**No (n = 927, 81,9 %)**	***p***
Edad (años)	57,9 ± 10,1	65,1 ± 9,4	56,3 ± 9,5	<0,001
Peso (kg)	68,9 ± 12,0	66,1 ± 11,9	69,6 ± 11,9	<0,001
Altura (cm)	156 ± 6,2	153 ± 6,6	157 ± 5,9	<0,001
IMC (kg/m^2)	28,3 ± 4,7	28,2 ± 4,5	28,3 ± 4,8	0,603
Edad de la menopausia (años)	45,1 ± 7,1	46,4 ± 6,5	44,8 ± 7,1	0,005
Causa de la menopausia (%)				0,017
Natural	726 (64,1)	148 (72,2)	578 (62,4)	
Quirúrgica	387 (34,2)	56 (27,3)	331 (35,7)	
Otras	19 (1,7)	1 (0,5)	18 (1,9)	
Baja actividad física, n(%)	629 (53,7)	129 (62,9)	500 (53,9)	0,019
Consumo de alcohol, n(%)	199 (17,6)	22 (10,7)	177 (19,1)	0,004
Consumo de tabaco, n(%)	139 (12,3)	15 (7,3)	124 (13,4)	0,017
Tiazidas, n(%)	59 (5,2)	10 (4,9)	49 (5,3)	0,812
Esteroides, n(%)	103 (9,1)	28 (13,7)	75 (8,1)	0,012
Ingesta actual de calcio (mg/24h)	650 (470–900)	650 (480–875)	650 (445–900)	0,605
Diabetes mellitus, n (%)	157 (13,9)	27 (13,2)	130 (14,0)	0,749
Hipotiroidismo, n (%)	97 (8,6)	9 (4,4)	88 (9,5)	0,018

Los valores se expresan como media ± desviación estándar, excepto Ingesta actual de calcio: mediana y rango intercuartílico

La tabla 7 muestra los valores ajustados según la edad, de los datos de densidad mineral ósea medidos por la DXA, a nivel de la columna lumbar (L2–L4) y en diferentes zonas del fémur proximal (cuello femoral, trocánter e intertrocánter), y de los datos obtenidos por la QUS en el talón (BUA, SOS, y QUI). Las mujeres con fracturas vertebrales mostraron todos los valores menores, en todas las localizaciones, respecto de la mujeres sin fractura vertebral.

Tabla 7. Comparación de la DMO evaluada por DXA en la columna lumbar y en fémur proximal, y QUS en el talón, entre mujeres postmenopáusicas con y sin fracturas vertebrales

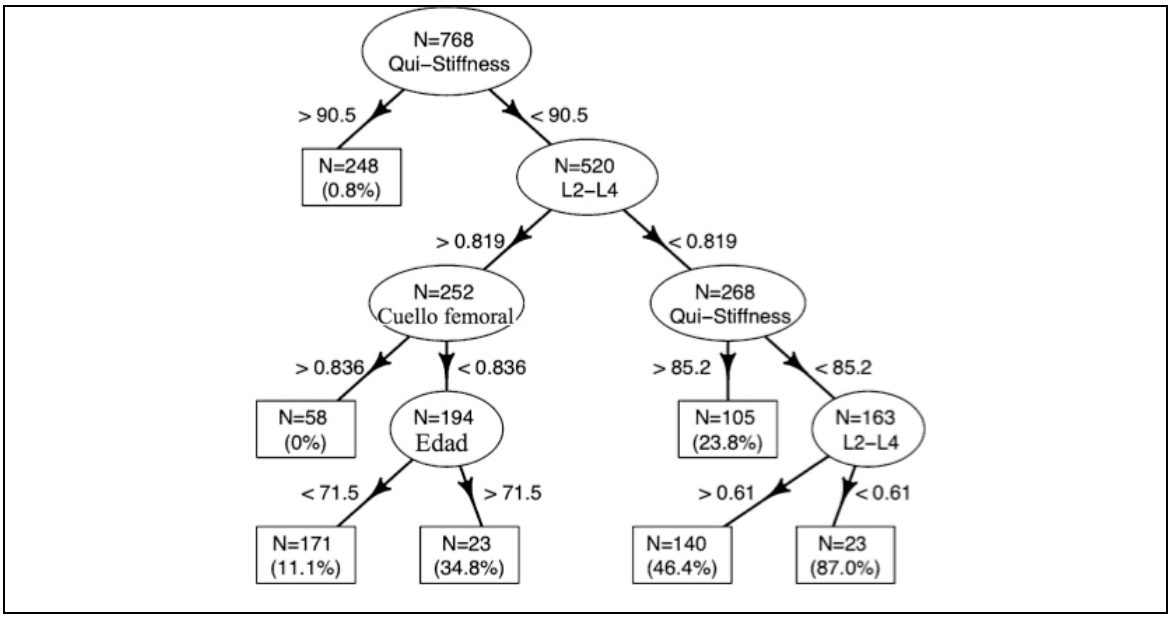
	Sí (n = 205)	**No (n = 927)**	***p***
L2-L4 (g/cm^2)	0,761 (0,011)	0,876 (0,005)	<0,001
T-score	–2,7 (0,1)	–1,6 (0,0)	
Cuello femoral (g/cm^2)	0,646 (0,008)	0,723 (0,004)	<0,001
T-score	–1,8 (0,1)	–1,1 (0,0)	
Total de cadera (g/cm^2)	0,711 (0,009)	0,803 (0,004)	<0,001
T-score	–2,1 (0,1)	–1,2 (0,0)	
Trocánter (g/cm^2)	0,537 (0,008)	0,610 (0,004)	<0,001
T-score	–1,5 (0,1)	–0,7 (0,0)	
Intertrocánter (g/cm^2)	0,832 (0,011)	0,945 (0,005)	<0,001
T-score	–2,0 (0,1)	–1,0 (0,0)	
BUA (dB/MHz)	65,81 (0,338)	68,64 (0,153)	<0,001
T-score	–0,7 (0,0)	–0,6 (0,0)	
SOS (m/s)	1,529 (1,31)	1,538 (0,60)	<0,001
T-score	–1,2 (0,0)	–0,9 (0,0)	
QUI	82,87 (0,58)	87,74 (0,26)	<0,001
T-score	–1,1 (0,0)	–0,8 (0,0)	

Nota: Los valores se representan como las medias ajustadas por edad (SE)

Abreviaturas: DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría; QUS: ultrasonografía cuantitativa; BUA: atenuación de ultrasonidos de banda ancha; SOS: velocidad del sonido; QUI: índice cuantitativo de ultrasonidos; SE: error estándar

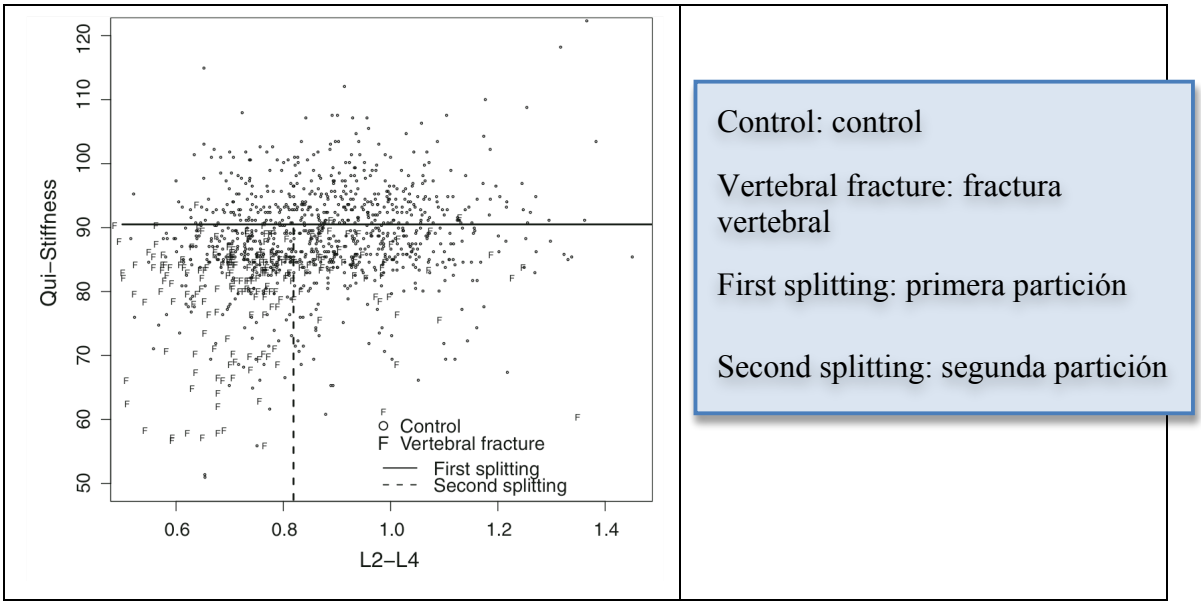
La figura 4 muestra el árbol de clasificación. De las 1.132 mujeres incluidas en el estudio 371 (32,8 %) tuvieron un QUI > 90,5, lo que significa que el clasificador las excluía de la necesidad de la realización de medidas de DXA. Se consideró que una mujer estaba en riesgo de tener una fractura vertebral cuando la probabilidad fuera ≥ 0,2381 (figura 6). Este punto de corte se consideró como óptimo en el sentido de que minimizaba la distancia entre la curva ROC y la esquina superior izquierda. Resultó poseer una sensibilidad del 80,3 % y una especificidad del 68,8 %.

Figura 4. Árbol de clasificación para las fracturas vertebrales.



La figura 5 muestra un diagrama de dispersión del QUI y la DXA (L2– L4) según el grupo de estudio. La figura también indica las dos primeras particiones del árbol de clasificación propuesto.

Figura 5. Diagrama de dispersión del QUI frente a DXA (L2-L4) de acuerdo con el grupo de estudio



La tabla 8 muestra la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos y la razón de verosimilitud (likelyhood ratio), estimado a través del conjunto de datos de validación. Todos los parámetros se estimaron con un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 8. Área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud mediante el uso del conjunto de datos de validación (IC 95%), para las fracturas vertebrales

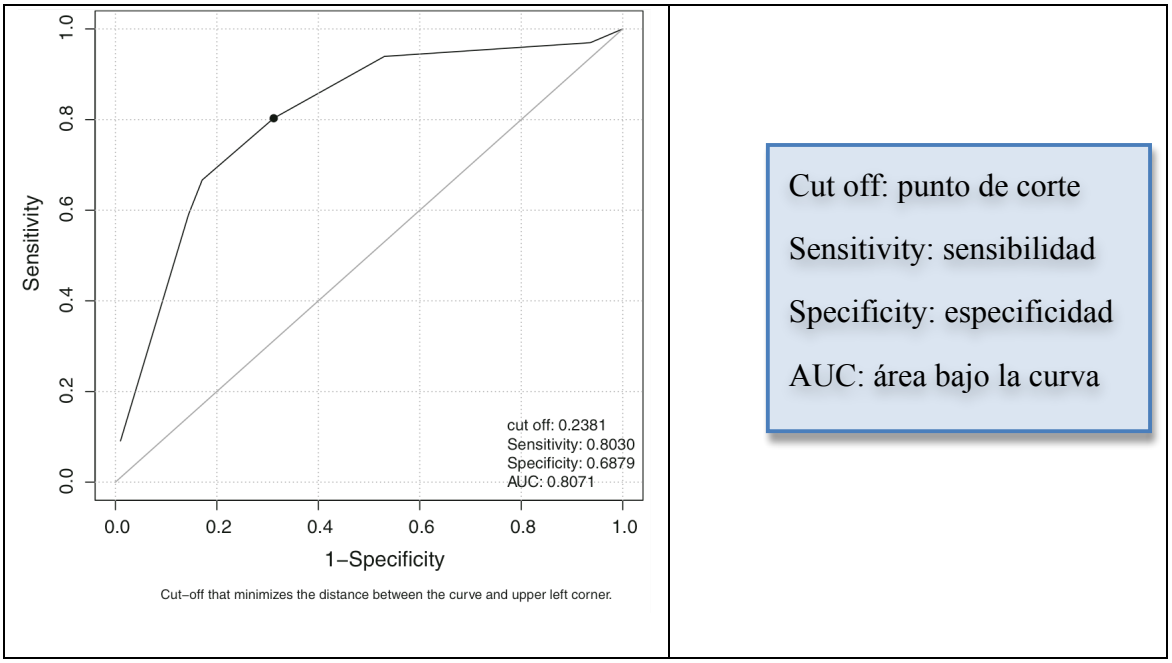
Parámetro	**Valor (IC 95%)**
Área bajo la curva ROC	0,807 (0,781–0,834)
Sensibilidad	80,3 (69,2–88,1)
Especificidad	68,8 (63,3–73,8)
Valor predictivo positivo	36,3 (28,9–44,4)
Valor predictivo negativo	94,0 (90,1–96,5)
Razón de verosimilitud positiva	2,57 (2,08–3,18)
Razón de verosimilitud negativa	0,29 (0,17–0,47)

Abreviaturas: ROC: receiver operator characteristic; IC: Intervalo de Confianza

Debemos recordar que en la tabla 4 se muestra la edad, el IMC, los valores del DXA y el QUS de ambos grupos: el conjunto de prueba y el conjunto de validación. Como se puede observar, no hay diferencias en los datos comparados, lo que valida los datos obtenidos.

La figura 6 muestra la curva ROC para la probabilidad de fracturas vertebrales, derivadas del árbol de clasificación, que mostró un AUC de 0,807 (95 % CI 0,781–0,834).

Figura 6. Curva ROC para la probabilidad de fracturas vertebrales estimada por modelos de clasificación y árboles de regresión



Cut-off that minimizes the distance between the curve and upper left corner: Valor de corte que minimiza la distancia entre la curva y la esquina superior izquierda

DISCUSIÓN

Nos gustaría comenzar la discusión indicando que hemos utilizado un procedimiento estadístico relativamente novedoso que son las árboles de decisión, denominado método o técnica CART models (modelos de clasificación y árboles de regresión).

Con este procedimiento de estudio y análisis matemático y estadístico, obtuvimos un modelo predictivo para el total de las fracturas por fragilidad consideradas globalmente y también para las fracturas vertebrales. El conjunto de datos se dividió aleatoriamente en dos grupos: un grupo de prueba para ajustar el modelo, conformado por el 65% de la muestra, y un conjunto de validación para validar el modelo, conformado por el 35 % de la muestra. Los dos grupos fueron homogéneos, y no hallamos diferencias estadísticamente significativas en edad, índice de masa corporal, densidad mineral ósea, ni en los valores de la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo, lo que confiere validez al planteamiento inicial o punto de partida para el desarrollo del árbol de decisión. Otros autores han empleado este modelo de estudio y análisis en otros campos de la medicina con resultados satisfactorios (Trujillano y cols., 2008).

Ultrasonidos frente a densitometría

La densitometría ósea se ha establecido como el método diagnóstico de osteoporosis por excelencia. Es la técnica de elección para el diagnóstico de esta enfermedad, y también para valorar el riesgo de fracturas, ya que múltiples estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura, de manera cuantificada, con lo que se han establecido criterios mundiales para su diagnóstico (WHO 1994; González-Macías y cols., 2015; Kanis y cols., 2013).

Las guías enumeran una serie de factores de riesgo clínicos que deben ser considerados como justificación para la indicación y realización de la prueba densitométrica (Compston y cols., 2013; González-Macías y cols., 2015, Kanis y cols., 2013). Sin embargo, también se sabe que estos factores son predictores deficientes de las medidas de densidad mineral ósea subsequentes (Vázquez, 2010). Por tanto, en este campo de conocimiento, es necesario buscar nuevos métodos no costosos, que nos informen de la calidad del hueso con la mayor fiabilidad, para la correcta selección de pacientes que deberían someterse a la prueba. La QUS o ultrasonografía cuantitativa del hueso podría

ser una de estas técnicas (Stewart y Reid, 2000; Navarro y cols., 2011; Navarro y cols., 2012).

La ultrasonografía cuantitativa se ha empleado, hasta el momento, principalmente para hacer cribados poblacionales que determinen la necesidad de realización de una densitometría posterior (Pongchaiyakul y cols., 2007; Nelson y cols., 2010). Sabemos, que en comparación con la densitometría, la ultrasonografía es un método más sencillo, que no requiere de un técnico especializado ni una formación especial para su manejo, es de menor coste, con una mayor disponibilidad y acceso para la mayor parte de la población que lo precise, puede realizarse a pie de cama y el paciente puede estar sentado o acostado en una posición cómoda, la medida requiere solamente un minuto, y no produce radiación (Colt y cols., 2009; Krieg y cols., 2008). Por otro lado, la ultrasonografía no mide la densidad mineral ósea; los parámetros de medición que obtiene reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. Podría ser un método de valoración indirecta de la calidad del hueso (Brandenburger, 1993).

Sin embargo, en la actualidad, hay hallazgos científicos suficientes (de estudios transversales y/o prospectivos) que señalan que la QUS puede utilizarse para evaluar el riesgo de fracturas en algunas poblaciones aunque no en todas; definidas por sexo, edad y etnia. (Frost y cols., 1999; Bauer y cols., 2007; Huopio y cols., 2004; Fujiwara y cols., 2005; Chen y cols., 2009; Khaw y cols., 2004).

Esto es especialmente cierto en el caso de la QUS del talón y en los casos de fractura de cadera y vertebral. En una revisión publicada por Hans y Krieg (Hans y Krieg, 2009), en la que combinaba los resultados de 13 estudios, con un total de 9.561 pacientes, afirmaban que el aumento en el riesgo relativo observado para cada descenso de la desviación estándar en el QUI medido en el talón mediante la QUS, es aproximadamente de 2,0 para la cadera y la columna, y aproximadamente de 1,5 para el conjunto de todas las fracturas. Por lo tanto, la ultrasonografía cuantitativa del talón ofrece estimaciones similares a la densidad mineral ósea medida por densitometría, en términos de riesgo de fractura de cadera y columna por descenso de la desviación estándar (Marshall y cols., 1996; Durosier y cols., 2006; Nayak y cols., 2006; Marín y cols., 2006; Moayyeri y cols., 2012).

Además, también se han realizado otros estudios prospectivos que incluyen a un total de 16.000 pacientes, donde se compara el valor de la QUS realizado en el talón con los valores obtenidos de la DXA realizada en la columna, cadera y muñeca. En estos, se ha hallado que ambas técnicas son idénticas o similares en su capacidad predictiva de fracturas osteoporóticas de la columna, cadera y muñeca (McCloskey y cols., 1990; Bauer y cols., 1997; Hans y cols., 1996).

Sin embargo, a pesar de todos estos datos y aunque se acepta en general que la QUS es útil para predecir el riesgo de fracturas, no existe un acuerdo general sobre cómo utilizarlo en el manejo de las enfermedades metabólicas óseas, si utilizarlo como una alternativa para el diagnóstico, o para indicar un tratamiento en el manejo de la osteoporosis. En este sentido, es importante que resaltemos, que la QUS debe utilizarse como una herramienta más para estimar el riesgo de fractura, que no ha sido validada para el diagnóstico de osteoporosis y que los criterios de la OMS, basados en la puntuación T (T-score) no se pueden aplicar a los ultrasonidos (WHO, 1994).

Características antropométricas y clínicas de la población estudiada

En nuestro estudio, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a las características basales de la población estudiada, entre las mujeres que habían tenido fractura previa y aquellas que no las habían tenido, a excepción de la edad y la altura, siendo de mayor edad y teniendo una menor estatura las mujeres que habían sufrido fracturas. La diferencia en la edad resulta razonable, dado que la prevalencia de osteoporosis y por tanto de sus complicaciones aumenta con la edad (González-Macías y cols., 2015) y en cuanto a la altura es probable que pueda influir en la menor altura de las fracturadas el hecho de que la existencia de fracturas vertebrales disminuye la altura de los cuerpos vertebrales en general lo que produce a su vez una disminución de la altura total de la persona (Sosa, 1996; Carbonell, 1990). Separada la muestra en función de haber tenido fractura vertebral o no, se repite el mismo patrón, y se detecta además una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al peso, siendo más delgadas las que habían tenido fractura vertebral, lo que concuerda con otros estudios que hablan del bajo peso como un factor de riesgo para la osteoporosis (González-Macías y cols., 2004)

No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad de la menopausia entre fracturadas o no. Algunas mujeres que fueron incluidas en este estudio habían sido derivadas desde la unidad de menopausia del servicio de ginecología de nuestro hospital, lo que podría explicar la alta prevalencia de menopausia quirúrgica (34,2 %).

Observamos que en las mujeres sin fracturas, que tienen una edad media significativamente menor, el consumo de tabaco y alcohol fue mayor, así como también desarrollaban más actividad física, aunque sin diferencia estadística significativa respecto de las mujeres con fractura. Estos hábitos tóxicos son factores de riesgo señalados para padecer osteoporosis por lo que este grupo de mujeres sin fracturas puede tener un riesgo mayor en el futuro y el hecho de que no se hayan fracturado obedece probablemente a que están en una edad todavía joven cercana en el tiempo a la menopausia por lo que todavía pueden conservar los efectos beneficiosos para el hueso de los estrógenos (González-Macías y cols., 2004; Sosa, 1996; Carranza-Lira y cols., 2002).

Destaca el hecho de que en el grupo de mujeres con fractura vertebral el porcentaje de casos en tratamiento con esteroides fue considerablemente mayor que en el que no tenía fractura vertebral mostrando una tendencia a la significación (0,012). Muchos estudios han demostrado los efectos nefastos para el hueso de este grupo farmacológico (Lane, 2001; Nanes y Callen, 2014).

Padecer diabetes mellitus o hipertiroidismo son factores de riesgo conocidos para desarrollar osteoporosis. En el hipertiroidismo se produce un altísimo recambio óseo, con un balance a favor de la resorción, que desemboca en la osteoporosis (Diamond y cols., 1994), y que al provocar un aumento de la calcemia acaba produciendo una inhibición de la hormona paratiroidea (PTH) que potencia a su vez la disminución de la masa ósea. Afecta tanto al hueso trabecular como al cortical. Por el mismo motivo, los pacientes hipotiroideos que reciben tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea pueden desarrollar una osteoporosis (Suárez y Sosa, 2006). En nuestra muestra de pacientes destaca una prevalencia alta de diabetes mellitus en la población, similar en todos los grupos, y que concuerda con los porcentajes de prevalencia de esta enfermedad en nuestra región, que de forma llamativa es mayor que en el resto de España. En la encuesta nutricional de canarias realizada entre 1997 y 1998 se encontró una prevalencia de diabetes mellitus de hasta un 17,9% en personas de entre 55 y 64 años

(ENCA, 1999). En relación al hipotiroidismo como antecedente, observamos que un porcetaje pequeño pero no despreciable de pacientes sufrieron fracturas por fragilidad u osteoporóticas, ya sea consideradas a nivel global (6,4%) o sólo vertebral (4,4%).

Un dato que queremos destacar es el hecho de que en la población de 1.132 mujeres postmenopáusicas estudiadas, casi un tercio del total (31,9%), habían sufrido fracturas por fragilidad, lo que representa un porcentaje muy alto dentro de este segmento de la población, y por otro lado, un 12,2% presentaba al menos dos fracturas por fragilidad. Probablemente existe un sesgo debido a que esta población de mujeres posmenopáusicas estudiada acude a la consulta de metabolismo óseo del hospital y no se trata de una muestra aleatoria de la población general, sin embargo, creemos que este dato concuerda con los estudios epidemiológicos que señalan a la osteoporosis y su complicación clínica como un problema clínico en aumento con importantes consecuencias sociales y económicas, debido principalmente al envejecimiento de la población (del Pino, 2012)

Valores densitométricos y ultrasonográficos de la población estudiada

En nuestro estudio, las mujeres en periodo posmenopáusico que habían sufrido una fractura por fragilidad mostraron menores valores de todas las mediciones obtenidas mediante la densitometría ósea y la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo, y la diferencia fue estadísticamente significativa frente a las que no tenían fractura.

Al igual que para las fracturas osteoporóticas, globalmente consideradas, tanto la DXA como la QUS se han señalado como buenos predictores del riesgo de sufrir una fractura vertebral (Gluer y cols., 2004; Mikhail y cols., 1999; Frediani y cols., 2006). En diversos estudios se muestra cómo las pacientes que habían sufrido una fractura vertebral tenían valores menores en las medidas de densitometría ósea y de la ultrasonografía cuantitativa (Gluer y cols., 2004; Sosa y cols., 2008; Blake y Fogelman, 2007; Sosa y cols., 2005).

En nuestro estudio también se comprueba este dato: las mujeres que habían sufrido una fractura vertebral mostraron menores valores en todas las medidas de la DXA y la QUS, con una diferencia estadísticamente significativa frente a las que no habían sufrido ese tipo de fractura.

Estos hallazgos se han obtenido también en diversos estudios previos, en el caso de fracturas osteoporóticas globalmente consideradas, fracturas vertebrales, de muñeca y de cadera (NIH, 2001 a; Hippisley-Cox y Coupland, 2009; Gluer y cols., 2004; Mikhail y cols., 1999; Díez-Pérez y cols., 2007; Fujiwara y cols., 2005; Gluer y cols., 1996; Durosier y cols., 2007; Durosier y cols., 2006; Bauer y cols., 1997; Colt y cols., 2009).

Queremos destacar que en nuestras pacientes con fracturas consideradas globalmente, los valores medios de densidad mineral ósea medidos, según los criterios diagnósticos de la OMS, revelan situación de osteopenia a nivel lumbar y de cuello femoral, mientras que en el grupo de pacientes con fractura vertebral, muestran datos compatibles con situación de osteoporosis en columna lumbar y con osteopenia en cadera, lo que concuerda con el hecho de que hayan sufrido fractura vertebral. Datos de un estudio realizado en España de cohorte retrospectiva con seguimiento hasta fractura por fragilidad que incluyó 49.735 mujeres hallaron que hasta un 74% de las pacientes se fracturaron con valores de densitometría en rango de osteopenia o normalidad (Tebé C y cols., 2011). Datos similares se han presentado en otros estudios. Cummings y cols., demuestran que la mayoría de las pacientes con fracturas tenían en sus valores de densitometría ósea parámetros en el rango de osteopenia. En otros estudios se ve cómo pacientes jóvenes con un T-score obtenido por DXA compatible con osteoporosis y sin otros factores de riesgo, tienen un riesgo relativo muy bajo de sufrir fracturas, mientras que otras mujeres de mayor edad y con un T-score en rango de osteopenia, tienen un riesgo relativo de sufrir fracturas mucho mayor. Esto nos recuerda que en el diagnóstico de la osteoporosis y estimación del riesgo de fracturas, hay que tener en cuenta, la edad, los problemas clínicos y los factores de riesgo en cada caso, además de los parámetros densitométricos (González-Macías y cols., 2015).

Desarrollo del modelo de clasificación y árbol de regresión

A continuación comentamos los resultados obtenidos y su significado, primero referidos al estudio de las fracturas por fragilidad consideradas globalmente y en segundo lugar referidos al estudio de las fracturas vertebrales.

1. Estudio de la capacidad de predicción de riesgo de fracturas por fragilidad, globalmente consideradas, de la QUS en mujeres postmenopáusicas a través de la búsqueda de un valor umbral o punto de corte.

Basándonos en los casos del conjunto de prueba, obtuvimos un clasificador para el total de las fracturas usando el procedimiento CART, como se muestra en la figura 1. Las mujeres posmenopáusicas con valores QUI mayores de 88,5 tienen un bajo riesgo de sufrir fracturas por fragilidad (todo tipo de fracturas). Cuando hay valores por debajo de 88,5, resulta recomendable la realización de medidas de densitometría mineral ósea a nivel de la columna lumbar L2- L4.

La figura 2 muestra la distribución de mujeres posmenopáusicas, con y sin fracturas, según el QUI y la edad. Resultan notables la alta incidencia de fracturas en mujeres menores de 58 años y con un QUI menor de 84,4. Por este motivo, según el modelo se puede considerar que este es un grupo de alto riesgo de fractura, lo que se puede ver también en la figura 1 siguiendo el árbol de clasificación. El área bajo la curva ROC es alta: 0,8363 (95% CI: 0,8249-0,8477). Para el punto de corte elegido el modelo predictivo tiene una sensibilidad del 88,8% (95% CI: 81,4-93,5), un valor predictivo negativo del 93,8% (95% CI: 89,4-96,4), y una alta especificidad, del 70,4% (95% CI: 64,6-75,7). Es de resaltar que todos estos parámetros se estimaron utilizando el conjunto de datos de validación.

Según este algoritmo de decisión, en cerca de la mitad de las mujeres postmenopáusicas (43,1%) podría haberse evitado la realización de una densitometría, en una población de similares características. Esto supone un ahorro de casi la mitad de las densitometrías que se podrían indicar en un grupo de pacientes similar.

2. Estudio de la capacidad de predicción de riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad de la QUS en mujeres postmenopáusicas a través de la búsqueda de un valor umbral o punto de corte.

Basándonos en los casos del conjunto de prueba, se obtuvo un clasificador para el total de las fracturas, mediante el procedimiento CART, lo que se muestra en la figura 4. Las mujeres postmenopáusicas con valores QUI > 90,5 tienen un bajo riesgo de sufrir

fracturas vertebrales. Sólo con valores < 90,5, estaría recomendada la realización de densitometría a nivel de la columna lumbar (L2–L4).

La figura 5 muestra la distribución de las mujeres postmenopáusicas, con y sin fractura vertebral, según los valores del QUI y de la DXA. La alta incidencia de fracturas (F en el gráfico) en mujeres con un valor de QUI < 90,5 es notable. Por este motivo, la regla considera que este es un grupo con alto riesgo de fracturas vertebrales. Las medidas de densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar deben interpretarse con cautela, dada la edad media de nuestras pacientes (57,9 ± 10,1 años). En estas edades, con frecuencia se hallan osteofitos y calcificaciones aórticas, lo que podría llevar a una mala interpretación del valor real de la densidad mineral ósea en este área anatómica.

El área bajo la curva ROC fue alta, 0,8071. Para el punto de corte elegido, la regla de predicción tuvo una sensibilidad del 80,3% (95 % CI 69,2–88,1), un valor predictivo negativo alto, de 94% (95 % CI 90,1–96,5), y una alta especificidad, del 68,8% (95 % CI 63,3–73,8). Es de resaltar que todos estos parámetros se estimaron utilizando el conjunto de datos de validación.

Un valor de QUI > 90,5 se asocia con un riesgo muy bajo de fractura vertebral. Por lo tanto, estas mujeres podrían ser excluidas de la realización de la densitometría, lo que nos permitiría evitar el uso de la DXA en todas las mujeres con valores QUS > 90,5, ya que el riesgo de sufrir una fractura vertebral es del 6%, dado que el valor predictivo negativo era del 94% (en la franja superior del IC del 95%). Este es un hallazgo de fundamental relevancia en este estudio. La sociedad internacional de densitometría clínica (The International Society of Clinical Densitometry: ISCD), en el apartado relativo al uso de la QUS en el manejo de la osteoporosis (The 2007 ISCD Official Positions) (Krieg y cols., 2008), señalaba que el umbral superior para el QUI o stiffness index es de 83 U para los dispositivos Sahara, y que el umbral inferior es 59 U. Nuestros resultados son ligeramente diferentes, pero la metodología utilizada por Hans et al. (Hans y cols., 2003) y Clowes et al. (Clowes y cols., 2006) es diferente, y en este estudio se utilizó un grupo de validación y el CART.

Según este algoritmo de decisión, en el 32,8 % de las mujeres postmenopáusicas podría haberse evitado la realización de una densitometría, en una población de similares

características. Esto supone un ahorro de casi un tercio de las densitometrías que se podrían indicar en un grupo de pacientes similar.

Limitaciones de nuestro estudio

La principal limitación que consideramos es que se trató de un diseño transversal, con evaluaciones que conjugaban lo transversal con los antecedentes. Es obvio que el mejor diseño posible para un estudio que trate de establecer un modelo de predicción sería el de un estudio prospectivo. Sin embargo, los estudios prospectivos resultan extremadamente costosos en términos económicos, de esfuerzos y de tiempo requerido, a lo que se une el frecuente problema de los abandonos de los pacientes participantes. En relación al estudio que hemos realizado, no existen otros estudios similares prospectivos, ni con metodología CART.

Otras limitaciones que queremos comentar se centran en el tipo de población estudiada. El estudio se llevó a cabo en mujeres canarias, todas de raza caucásica, por lo tanto, los resultados no pueden ser generalizados o extrapolados a otros grupos étnicos. Así mismo, el estudio sólo evalúa mujeres postmenopáusicas, que constituyen el grueso de los sujetos que padecen esta enfermedad, y deja sin analizar hombres y mujeres en edad fértil, grupos de población que son susceptibles también de padecer osteoporosis primaria o secundaria, aunque en mucha menor proporción.

Fortalezas de nuestro estudio

En nuestro caso, el estudio transversal que hemos realizado presenta como fortaleza, desde nuestro punto de vista, el tamaño muestral tan amplio de la muestra conseguida y la calidad de la base de datos, en la que todas las mujeres incluidas tenían todas las evaluaciones hechas de manera completa. Este tamaño muestral tan amplio permitió contar con una alta potencia estadística y desarrollar los métodos que se han descrito previamente. Se realizó en todas las pacientes una evaluación con las dos pruebas objeto de la comparación (DXA y QUS), lo que permitió realizar los correspondientes análisis estadísticos para la obtención de los mejores modelos predictivos; esto es, modelos que ofrecieron los puntos de corte que otorgaban las mejores propiedades de predicción de riesgo de fracturas. También permitieron calcular el porcentaje de mujeres en las cuales se podría evitar la realización de la DXA.

Otra de las fortalezas es que contábamos con los valores de referencia de la población española de mujeres sanas, de entre 20 y 99 años, según su edad, de los picos de masa ósea, lo que permitió realizar cálculos más precisos de las puntuaciones T-scores para todas las medidas de la DXA y la QUS. Estos valores de referencia de normalidad de la población española habían sido obtenidos previamente por nuestro grupo de trabajo (Sosa y cols., 2002).

Futuro

Creemos que nuestro trabajo aporta más datos que confirman la utilidad y fiabilidad de los ultrasonidos en el manejo de la osteoporosis. Es necesario realizar más estudios en esta línea de investigación, para consolidar el papel de la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo como herramienta útil en el manejo de esta enfermedad metabólica ósea.

Además, creemos que la realización de un estudio que analice la correlación entre la información que dan las escalas de riesgo, FRAX y QFracture, y los ultrasonidos, tal como hemos visto, en relación a la predicción del riesgo de fracturas, puede contribuir a reforzar la utilidad de la ultrasonografía cuantitativa en la práctica clínica. Nuestro grupo de trabajo ha terminado recientemente el estudio de validación del QFracture.

CONCLUSIONES

1. La ultrasonografía cuantitativa en el calcáneo, en nuestro estudio, ha demostrado su capacidad para proporcionar un valor umbral óptimo, donde el riesgo de sufrir una fractura por fragilidad, consideradas globalmente, sea muy bajo.

1.1. Los valores de QUI mayores de 88,5 en mujeres postmenopáusicas se asocian con un riesgo muy bajo de fracturas por fragilidad, considerando las fracturas de forma global, vertebrales y no vertebrales.

1.2. Este punto de corte mostró unos valores de sensibilidad y de valor predictivo negativo excelentes; en concreto, 88,8% y 93,8% respectivamente.

1.3. Estos parámetros tan favorables sugieren que el uso de la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo podría ser una herramienta útil para el cribaje en la discriminación del riesgo de fracturas por fragilidad en mujeres postmenopáusicas.

2. La ultrasonografía cuantitativa en el calcáneo, en nuestro estudio, ha demostrado su capacidad para proporcionar un valor umbral óptimo, donde el riesgo de sufrir una fractura vertebral por fragilidad sea muy bajo.

2.1. Los valores de QUI mayores de 90,5 en mujeres postmenopáusicas se asocian con un riesgo muy bajo de fracturas vertebrales.

2.2. Este punto de corte mostró una sensibilidad notable (80,3%) y un valor predictivo negativo excelente (94 %).

2.3. Estos parámetros tan favorables sugieren que el uso de la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo podría ser una herramienta útil para el cribaje en la discriminación del riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad en mujeres postmenopáusicas.

3. La obtención de estos valores umbrales óptimos para la discriminación del riesgo de sufrir fracturas por fragilidad en nuestro estudio nos ha permitido calcular qué proporción de pruebas densitométricas se podrían haber evitado de usarse la ultrasonografía cuantitativa para detectar aquellas mujeres con riesgo bajo.

3.1. En nuestro estudio el 43,1% de las mujeres presentó un valor QUI mayor de 88,5. Esto implica que en un porcentaje considerable de las mujeres postmenopáusicas podría evitarse la realización de la densitometría, dado que su riesgo de fracturas por fragilidad de manera global es muy bajo.

3.2. En nuestro estudio el 32,8% de las mujeres presentó un valor QUI mayor de 90,5. Esto implica que hasta en un tercio de las mujeres postmenopáusicas podría evitarse la realización de la densitometría, dado que su riesgo de fracturas vertebrales por fragilidad es muy bajo.

BIBLIOGRAFÍA

Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of Prevalent Fractures on Quality of Life: Baseline Results From the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. Mayo Clin Proc 2010; 85: 806-13.

Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948.

Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. Bone 2008; 42: 278-85.

Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C. Hanging trends in the epidemiology of hip fracture in Spain Osteoporos Int. 2014; 25: 1267-74.

Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. Am J Clin Nutr. 1982; 36: 936–42.

Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Osteoporos Int. 2007; 18: 771–7.

Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1997; 157(6): 629-34.

Bauer J, Monetti R, Krug R, Matsuura M, Mueller D, Eckstein F. Advances of 3T MR imaging in visualizing trabecular bone structure of the calcaneus are partially SNR-independent: analysis using simulated noise in relation to micro-CT, 1.5T MRI, and biomechanical strength. J Magn Reson Imaging. 2009; 29; 132-40.

Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 position development conference. J Clin Densitom. 2006; 9: 4-14.

Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San Valentin R, et al., for The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res. 1995; 10: 890-902.

Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom. 2007; 10: 102–10.

Blanco JF, Díaz-Alvarez A, Pedro JAD, Borrego D, Pino Jd, Cortés J. Incidence of hip fractures in Salamanca, Spain. Period: 1994-2002. Arch Osteoporosis. 2006; 1: 7-12.

Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. Jama 2009; 301: 513-21.

Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? Am J Med. 2006; 119 (4) Suppl 1: S25-31.

Brandenburger GH. Clinical Determination of Bone Quality: Is Ultrasound an Answer?. Calcif Tissue Int. 1993; 53 (1): S151-S156.

Brazier JE, Green C, Kanis JA. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. Osteoporos Int 2002; 13: 768-76.

Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software, Monterey, CA. 1984.

Carbonell Abelló J. Semiología de las enfermedades metabólicas óseas. En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML, editores. Patología Metabólica Ósea. Barcelona: Sandoz SAE; 1990. p. 1-10.

Carranza-Lira S, Rosas M, Murillo A, Martínez N, Santos J. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): Risk factors. Int J Fertil Womens Med. 2002; 47: 22-5.

Chau JF, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. Histol Histopathol. 2009; 24: 1593-606.

Chen JS, March LM, Cumming RG, Cameron ID, Simpson JM, Lord SR, Sambrook PN. Role of quantitative ultrasound to predict fracture among institutionalised older people with a history of fracture. Osteoporos Int. 2009; 20 (1): 105-12.

Clowes JA, Peel NF, Eastell R. Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. Osteoporos Int. 2006; 17: 1293–302.

Colt E, Gorich G, Quinnan S, Raj R, Thornton J, Matti B, Pierson R Jr, Quinlan E. Quantitative heel ultrasonography, 25-hydroxyvitamin D, and urine amino-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in patients with a recent hip fracture. J Ultrasound Med. 2009; 28(3): 337-43.

Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, Kanish JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas. 2013; 75: 392–6.

Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas. 2009; 62: 105-8.

Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 1992; 7: 221-7.

Cummings SR, Block G, McHenry K, Baron RB. Evaluation of two food frequency methods of measuring dietary calcium intake. Am J Epidemiol. 1987; 126: 796-802.

De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. Br Med J. 1997; 315: 221-5

De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass índex as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005; 16: 1330-8.

Del Pino J. Coste de la osteoporosis postmenopáusica. Rev Osteoporos Metab Miner 2012; 4 (Supl 1): 17-21.

Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, for the Committee of Scientific Advisors Of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int. 2000; 11 Suppl 6: S2-17.

Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. Ann Intern Med. 1994 Jan 1; 120(1): 8-11.

Díaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre research project on osteoporosis. Osteoporos Int. 1997; 7: 59–64.

Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001; 116: 86-8.

Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. Rev Osteoporos Metab Miner 2010. 2;1:5-6

Díez-Pérez A, González-Macías J, Marin F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E, Vila J; Ecografía Osea en Atención Primaria study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. Osteoporos Int. 2007; 18(5): 629-39.

Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2009;24:1793-9.

Durosier C, Hans D, Krieg MA, Ruffieux C, Cornuz J, Meunier PJ, Schott AM. Combining clinical factors and quantitative ultrasound improves the detection of women both at low and high risk for hip fracture. Osteoporos Int. 2007; 18(12): 1651-59.

Durosier C, Hans D, Krieg MA, Schott AM. Prediction and discrimination of osteoporotic hip fracture in postmenopausal women. J Clin Densitom. 2006; 9(4): 475-95.

ENCA, 1999: Plan de Salud e Investigación: Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA) 1997-1998. Editor: Servicio Canario de Salud. Consejería de Sanidad y Consumo. Gobierno de Canarias. Volumen 2, 1999.

Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med 2009; 169: 2087-94.

Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? J Bone Miner Res. 2000; 15: 183-7.

Frediani B, Acciai C, Falsetti P, Baldi F, Filippou G, Siagkri C, Spreafico A, Galeazzi M, Marcolongo R. Calcaneus ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. Calcif Tissue Int. 2006; 79: 223–9.

Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Contact Quantitative Ultrasound: An Evaluation of Precision, Fracture Discrimination, Age-Related Bone Loss and Applicability of the WHO Criteria. Osteoporos Int. 1999; 10: 441–9.

Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, Fujita S, Kushida K, Fukunaga M. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. Osteoporos Int. 2005; 16(12): 2107-12.

Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. Mol Diagn Ther. 2008; 12: 157-70.

Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. Osteoporos Int 2000;11:577-82.

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993; 8: 1137–48.

Gómez MJ, Sosa M. El diagnóstico de la osteoporosis. Medicine. 2006; 9 Extr. 1: 19-26.

González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad

Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). Revista clínica española. Artículo en prensa. 2015.

González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Álvarez R et al. Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. Med Clin (Barc). 2004; 123: 85-9.

González-Macías J, Vila J, Marín F, Díez-Pérez A. Análisis del comportamiento predictivo de la herramienta FRAX® en la cohorte de 5.201 mujeres del estudio ECOSAP. 14 Congreso de la SEIOMM. Santander 27-30 Octubre 2009.

González Macías J, Valero Díaz de Lamadrid C. Evaluación clínica de la osteoporosis. Diagnóstico. Medidas preventivas. Calcio y vitamina D en la salud ósea y las fracturas. Medicine. 2010; 10(60): 4117-27.

Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. J Bone Miner Res. 1997; 12(8): 1280-8.

Gluer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, Genant HK. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings. Radiology. 1996; 199(3): 725-32.

Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. J Bone Miner Res. 2004; 19(5): 782-93.

Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet. 1996; 348(9026): 511-4.

Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. Osteoporos Int. 2003; 14: 251–8.

Hans D, Krieg MA. Quantitative ultrasound for the detection and management of osteoporosis. Salud Publica Mex. 2009; 1(Suppl 51): S25-S37.

Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U, Hans D, Theiler R. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a popu- lation-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the basel osteoporosis study. J Bone Miner Res. 2002; 17: 321-3.

Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. J Bone Miner Res. 2001; 16: 1575-82.

Hawkins Carranza F, Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S, Sánchez Windt R, Calatayud Gutiérrez M. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. Quiénes deben de ser estudiados. Estimación de probabilidad del riesgo de fracturas. Medicine. 2010; 10(60): 4128-34.

Hernández JL, Olmos J, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population Osteoporos Int. 2006; 17: 464-70.

Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of Q Fracture Scores BMJ. 2009; 339: b4229.

Hodge JM, Kirkland MA, Nicholson GC. Multiple roles of M-CSF in human osteoclastogenesis. J Cell Biochem., 2007; 102: 759-68.

Huang Ch, Ross PD, Wasnich RD. Shortterm and longterm fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. J Bone Miner Res. 1998; 13: 107-13.

Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. Osteoporos Int. 2004; 15(3): 190-5.

Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2001; 12: 85-90.

Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int. 1998; 8: 291-7.

Ivaska KK, Gerdhem P, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of nine years. J Bone Miner Res 2010; 25(2): 393-403.

Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. DMO, clinical factors and their combination for hip fracture prevention. Osteoporos Int. 2009; 20: 1675-82.

Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. Osteoporos Int. 1992; 2: 298-302.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006; 17: 1726-33.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of DMO for hip and other fractures. J Bone Miner Res. 2005; 20: 1185-94.

Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. Am J Epidemiol 1997; 146: 287-93.

Kanis JA. Osteoporosis. Oxford: Blackwell Science; 1994

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005 b; 16: 581-9

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004 a; 19: 893-9.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A familiy history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004 b; 35: 1029-37.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. Osteopors Int. 2005 a; 16: 799-804.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Johnson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporo Int. 2001; 12: 989-95.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008 c; 19(4): 385-97.

Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. Bone 2009; 44(5): 734-43.

Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. University of Shefield: WHO Collaborating Centre; 2008 a.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int (2013) 24: 23–57.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. Bone. 2008 b; 42: 467-75.

Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. Lancet. 2004; 363: 197–202.

Kloppenburg S, Cabrera D, Gómez de Tejada M, Navarro M, Vega N, Arbelo A. Cambios en la prevalencia de la fractura de cadera en Gran Canaria tras 20 años de seguimiento Rev Clin Esp. 2013; 213: 645.

Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio BL, Kaufman JJ, Lorenc R, Miller PD, Olszynski WP, Poiana C, Schott AM, Lewiecki EM, Hans D. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD official positions. J Clin Densitom. 2008; 11: 163–87.

Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2001; 27: 235-53.

Langton CM, Ballard PA, Langton DK, Purdie DW. Maximising the cost effectiveness of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective population pre-screen. Technol Health Care. 1997; 5(3): 235-41.

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. Jama. 2001; 285: 320-3.

Langton CM, Langton DK, Beardsworth SA. Comparison of accuracy and cost effectiveness of clinical criteria and BUA for referral for BMD assessment by DXA in osteoporotic and osteopenic perimenopausal subjects. Technol Health Care. 1999; 7(5): 319-30.

Looker AC, Johnston C, Wahner HW, Dunn W, M, Harris TB, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. J Bone Miner Res. 1995; 10: 796-802.

Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997; 12: 1761-8.

Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgadoodríguez M. Relationship Between Bone Quantitative Ultrasound and Fractures: A Meta-Analysis. J Bone Miner Res. 2006; 21: 1126–35.

Marín F, López-Bastida J, Díez-Pérez A, Sacristán JA. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmeno- pausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. Calcif Tissue Int. 2004; 74(3): 277-83.

Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption Trends Mol Med. 2005; 11: 76-81.

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996; 312(7041): 1254-9.

McCloskey EV, Murray SA, Charlesworth D, Miller C, Fordham J, Clifford K, Atkins R, Kanis JA. Assessment of broadband ultrasound attenuation in the os calcis in vitro. Clin Sci (Lond). 1990; 78(2): 221-5.

Melton LJ, 3rd. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995;10:175-7.

Melton LJ, 3rd. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. Calcif Tissue Int 2001;69:179-81.

Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fractures. Osteoporos Int. 1999; 9(1): 24-8.

Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen YT, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. J Bone Miner Res. 2002; 17(12): 2222-30.

Moayyeri A, Adams JE; Adler RA, Krieg MA, Hans D, Compston J, Lewiecki EM. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. Osteoporos Int. 2012; 23: 143–53.

Nanes M, Kallen C. Osteoporosis. Semin Nucl Med. 2014; 44: 439-50.

Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Ohhora M, Feng JQ. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat Med. 2011; 17: 1231-34.

Navarro MC, Saavedra P, Gómez-de-Tejada MJ, Suárez M, Hernández D, Sosa M. Discriminative Ability of Heel Quantitative Ultrasound in Postmenopausal Women With Prevalent Low-Trauma Fractures: Application of Optimal Threshold Cutoff Values Using CART Models. Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health. 2011; 14 (4): 492-8.

Navarro MC, Saavedra P, Gómez-de-Tejada MJ, Suárez M, Hernández D, Sosa M Discriminative Ability of Heel Quantitative Ultrasound in Postmenopausal Women with

Prevalent Vertebral Fractures: Application of Optimal Threshold Cutoff Values Using Classification and Regression Tree Models. Calcif Tissue Int. 2012; 91 (2): 114-20.

Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen E, Owens DK, Bravata DM. Review Meta-Analysis: Accuracy of Quantitative Ultrasound for Identifying Patients with Osteoporosis. Ann Intern Med. 2006; 144: 832-41.

Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Clinical Guidelines Screening for Osteoporosis: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2010; 153: 99-111.

Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Crney N, Nygren PM, et al. Osteoporosis in postmenopausal women. Diagnosis and monitoring. Evidence report/technology assessment. Nº 2. Agency for Healthcare Research and Quality; 2001: AHRQ Publication No. 01-E03.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis. Nat Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement. 1984; 5: 6.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J 2001; 94: 569-73.

NIH Consensus Development Panel of Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. 2001 Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA 2001 a; 285(6): 785-95.

NOF, 2008: National Osteoporosis Foundation.Clinician´s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008. Disponible en: www.nof.org/professionals/clinicianguide/index.htm

NOGG, 2008: National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis: Clinical Guideline for prevention and treatment. 2008. Disponible en: www.shef.ac.uk/NOGG.

O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, et al. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. Int J Epidemiol. 1994; 23: 559-65.

Pongchaiyakul C, Panichkul S, Songpatanasilp T, Nguyen TV. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement. Osteoporos Int. 2007; 18: 525–31.

Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone 1995; 17(Suppl 5): 505S-511S.

Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. The New England journal of medicine 2005; 353: 595-603.

Sosa Henríquez M. Osteoporosis: Factores de riesgo, clasificación y clínica. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, editores. Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO); 1996. p. 35-44.

Sosa Henríquez M. Osteoporosis: el dilema de su definición. Med Clin. 2005; 124: 259-60.

Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta de medicina interna. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2(1): 9-13.

Sosa M, Jódar E, Saavedra P, Navarro MC, Gómez de Tejada MJ, Martín A, Peña P, Gómez J- Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. Eur J Intern Med. 2008; 19: 51–6.

Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y clínica. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010; 2 (Suppl5): S3-S7.

Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Perez-Cano R, Guerra GM, Diaz-Curiel M, Valero C, Munoz-Torres M, Torrijos A, Mosquera J, Gomez-Alonso C. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. J Clin Densitom. 2005; 8: 430–5.

Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, Guañabens N, Hawkins F, Lozano C, Martínez M, Mosquera J, Pérez-Cano R, Quesada M, Salas E y el grupo de estudio GIUMO. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the Spanish population. Osteoporos Int. 2002; 13(6): 487-92.

Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM, Maricic M, Abdelmalek A, Gluck O, et al. Clinical use of serum and urine bone markers in the manegement of osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2005; 21: 1015-26.

Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 2003; 18: 1947-54.

Suárez M, Sosa M. Diagnóstico diferencial de la osteoporosis. Medicine. 2006; 9 Extr. 1: 27-34.

Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors. Which best identifies women at risk of osteoporosis? Br J Radiol. 2000; 73(866): 165-71.

Tebé C, del Río LM, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Di Gregorio S, Espallargues M. Factores de riesgo de fracturas por fragilidad en una cohorte de mujeres españolas. Gac Sanit. 2011; 25(6): 507–12.

Trujillano J, Sarria-Santamera A, Esquerdae A, Badia M, Palmac M, March J. Aproximación a la metodología basada en árboles de decisión (CART). Mortalidad hospitalaria del infarto agudo de miocardio. Gac Sanit. 2008; 22(1): 65-72.

Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone 2001; 29: 517-22.

Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhan B, Cooper C. Fracture and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. Reumatol 2000; 39: 1383-9.

Vázquez M. Osteoporosis: la crisis de un paradigma. Med Clin (Barc). 2010; 134(5): 206–7.

Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. An J Obstet Gynecol. 1985; 153: 745-51.

WHO 1994: World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series. Ginebra: WHO; 1994.